

20.05.1999

## BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

*Re*  
**PRIORITY  
DOCUMENT**  
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
 COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



06 JUL 1999

EP 99/3451

**Bescheinigung**

5

Das Forschungszentrum Borstel Zentrum für Medizin und Biowissenschaften in  
 Borstel/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Antisense-Oligonukleotide zur Behandlung von proliferierenden  
 Zellen"

am 22. Mai 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-  
 lichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbol  
 C 07 H, C 12 N und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 29. April 1999

**Deutsches Patent- und Markenamt**

**Der Präsident**

Im Auftrag

Joost

Aktenzeichen: 198 22 954.2

UEXKÜLL & STOLBERG

PATENTANWÄLTE

BESELERSTRASSE 4  
D - 22607 HAMBURG

Forschungszentrum Borstel  
Parkallee 1 - 40  
23845 Borstel

EUROPEAN PATENT ATTORNEYS  
EUROPEAN TRADEMARK ATTORNEYS

DR. ULRICH GRAF STOLBERG (- 1998)  
DIPL.-ING. JÜRGEN SUCHANTKE  
DIPL.-ING. ARNULF HUBER  
DR. ALLARD von KAMEKE  
DIPL.-BIOL. INGEBORG VOELKER  
DR. PETER FRANCK  
DR. GEORG BOTH  
DR. ULRICH-MARIA GROSS  
DR. HELMUT van HEESCH  
DR. JOHANNES AHME  
DR. HEINZ-PETER MUTH  
DIPL.-ING. LARS MANKE  
DR. MARTIN WEBER

(P 47646 HPM/wo  
Mai 1998

Antisense-Oligonukleotide zur Behandlung von  
proliferierenden Zellen

Die Erfindung betrifft Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide, die sich zur Therapie von Krankheitszuständen eignen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen.

Als Antisense-Oligonukleotide werden Nukleinsäurefragmente bezeichnet, deren Sequenz komplementär zum kodierenden oder "Sense"-Strang der DNA oder einer Messenger-RNA (mRNA) ist und die somit in der Lage sind, spezifisch an diese komplementären Zielsequenzen zu binden (hybridisieren). Hierdurch ist eine selektive Beeinflussung zellulärer Prozesse möglich. Antisense-Oligonukleotide haben als Werkzeuge in der Forschung sowie als potentielle Mittel zur antiviralen und Tumortherapie Interesse gefunden (E. Uhlmann, A. Peyman, Chemical Reviews, 90 (1990) 544-584; S. Agrawal, TIBTECH 10 (1992) 152-158) und haben zum Teil bereits das Stadium der klinischen Forschung erreicht (M.D. Matteucci, R.W. Wagner, Nature 384 (1996) 20-22).

Ki-67 ist ein zelluläres Protein, das in allen aktiven Phasen des Zellzyklus (G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> und Mitose) nicht aber während der

Ruhephase ( $G_0$ ) produziert wird. Die Ruhe- oder  $G_0$ -Phase beschreibt den Zustand, in dem die Teilungsaktivität der Zelle ruht, d.h die Zellen die aktiven Phasen des Zellzyklusses verlassen haben und sich nicht teilen. Ki-67 ist ein humanes, nukleäres Protein, dessen Expression streng mit der Zellproliferation assoziiert ist. Spezifische Antikörper gegen das Ki-67 Protein werden in der Histopathologie zur Bestimmung des Anteils wachsender Zellen in humanen Tumoren verwendet (J. Gerdes, Seminars in Cancer Biology 1 (1990) 199-206).

Es wurde zudem gezeigt, daß durch ein 21 Basen umfassendes Ki-67 Protein Antisense-2'-Desoxyoligonukleotid die Proliferation von humanen IM-9-Zellen konzentrationsabhängig inhibiert werden kann (C. Schlüter et al., The Journal of Cell Biology, 123 (1993) 513-522). Die vollständige Nukleotidsequenz der cDNA des Ki-67-Proteins sowie die abgeleitete Aminosäuresequenz sind bekannt (Schlüter et al., a.a.O.). Figur 1 (SEQ ID NO 1) zeigt den sense-Strang der Ki-67 cDNA.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Antisense-Oligonukleotiden, die sich zur Therapie von Krankheitszuständen eignen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen. Beispiele solcher Krankheitszustände sind Tumoren, Allergien, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen und rheumatische Erkrankungen sowie die Unterdrückung von Abwehrreaktionen bei Transplantationen.

Diese Aufgabe wurde durch Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotide sowie deren physiologisch verträgliche Salze gelöst, die in der Lage sind, mit der für das Protein Ki-67 kodierenden mRNA zu hybridisieren.

Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotide eine zytotoxische und nicht nur inhibierende Wirkung auf proliferierende Zellen wie beispielsweise Tumorzellen haben und den Tod der Zellen bewirken. Dieser Befund

ist insofern überraschend, als das Ki-67-Protein in nicht-proliferierenden Zellen nicht nachweisbar und somit für das Überleben der Zellen offensichtlich nicht erforderlich ist.

Bevorzugt sind Oligonukleotide, die bei 37 °C und bei physiologischer Salzkonzentration mit Ki-67 mRNA hybridisieren.

Besonders bevorzugt sind Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide und insbesondere Oligodesoxyribonukleotide, deren Sequenz zu der in Figur 1 (SEQ ID NO: 1) gezeigten Nukleotidsequenz des sense-Stranges der cDNA von Ki-67 komplementär ist, d.h. bei einer Kettenlänge von 10 Basen maximal 0 bis 4, vorzugsweise 0 bis 2 und ganz besonders bevorzugt keine Fehlpaarungen (mismatches) aufweist.

Als besonders wirksam erwiesen sich weiterhin Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide, die mit einer Nukleotidsequenz aus dem 5'-Bereich der Ki-67 mRNA hybridisieren, d.h. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotide, die zu dem 5'-Bereich der in Figur 1 gezeigten Sequenz, vorzugsweise zu einem Abschnitt aus dem Bereich von Position 197 bis 2673 oder 2673 bis 9962, besonders bevorzugt 197 bis 220 komplementär sind.

Die erfindungsgemäßen Oligonukleotide weisen vorzugsweise eine Kettenlänge von 12 bis 66 Nukleotiden, besonders bevorzugt 17 bis 46 und ganz besonders bevorzugt 22 bis 46 Nukleotiden auf.

Ganz besonders bevorzugt ist die Sequenz (SEQ ID NO: 3):

(5'-ACC AGG CGT CTC GTG GGC CAC AT)

Unmodifizierte Oligonukleotide und insbesondere unmodifizierte Oligoribonukleotide sind in hohem Maße dem nukleolytischen Abbau unterworfen und weisen daher nur eine geringe Stabilität und biologische Halbwertszeit auf. Zur Verbesserung der Membrangängigkeit und zur Erhöhung der biologischen Halbwertszeit sind die

Basen, Zucker- und/oder Phosphatreste der erfindungsgemäßen Oligonukleotide vorzugsweise modifiziert.

Bevorzugt sind Oligonukleotide, bei denen eine oder mehrere Phosphatgruppen durch Phosphothioat-, Methylphosphonat-, Phosphoramidat-, Methylen(methylimino)- (MMI) und/oder Guanidingruppen ausgetauscht sind. Die Struktur dieser Gruppen ist in Figur 2 gezeigt. Besonders bevorzugt sind thiolierte Oligonukleotide, d.h. Oligonukleotide bei denen Phosphatgruppen durch Phosphothioatgruppen ausgetauscht sind. Es können eine oder mehrere der Phosphatgruppen des Oligonukleotids modifiziert sein. Bei einer teilweisen Modifikation werden vorzugsweise endständige Gruppen modifiziert, Oligonukleotide bei denen alle Phosphatgruppen modifiziert sind, sind jedoch am meisten bevorzugt.

Bevorzugte Zuckermodifikationen umfassen den Austausch einer oder mehrerer Ribosereste des Oligonukleotids durch Hexose (Figur 2) oder durch Aminosäuren (Peptidnukleinsäure, PNA, Figur 2).

Modifikationen der Basen umfassen die Verwendung von 5-Propinyl-Uracyl, 5-Propinylcytosin und tricyclischen Cytosinanalogs Phenoxazin.

Die Synthese modifizierter Oligonukleotide sowie weitere geeignete Modifikationsmöglichkeiten sind in der Literatur beschrieben (vgl. beispielsweise E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.; M.D. Matteucci, R.W. Wagner, a.a.O.).

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Oligonukleotide durch terminale 3'-3'- und/oder 5'-5'-Internukleotidbindungen gegen einen Abbau durch Exo-Nukleasen geschützt werden (H. Seliger et al., Nucleosides & Nucleotides 10 (1-3), 469-477 (1991)).

Ferner können die erfindungsgemäßen Oligonukleotide zusätzlich durch Gruppen substituiert sein, die die intrazelluläre Aufnahme begünstigen, die *in vivo* oder *in vitro* als Reportergruppen dienen, und/oder Gruppen, die bei der Hybridisierung des Oligoribonukleotids an die Ziel-RNA diese unter Bindung oder Spaltung angreifen.

Beispielhaft für Gruppen, die die intrazelluläre Aufnahme begünstigen, sind lipophile Reste wie Alkylreste, beispielsweise mit 1 bis 18 C-Atomen, Cholesteryl- oder Thiocholesterylgruppen (E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.) oder Konjugate, die natürliche Carriersysteme ausnutzen, wie z.B. Gallensäure oder Peptide für den entsprechenden Rezeptor (z.B. Rezeptor-vermittelte Endozyse).

Beispiele für Reportergruppen sind fluoreszierende Gruppen (z.B. Acridinyl-, Dansyl-, Fluorescinylgruppen) oder chemilumineszierende Gruppen wie z.B. Acridiniumester-Gruppen.

Beispiele für Oligonukleotid-Konjugate, die an Nukleinsäuren binden und/oder spalten, finden sich in E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.). Konjugatpartner sind unter anderem Acridin, Psolaren, Chlorethylaminoaryl, Phenanthredin, Azidophenacyl, Azidoproflavin, Phenazin, Phenanthrolin/Cu, Porphyrin/Fe, Benzo[e]pyridindol, EDTA/Fe (Mergny et al., *Science* 256 (1992) 1681).

Die Darstellung der erfindungsgemäßen Oligonukleotide erfolgt auf an sich bekannte Weise (vgl. z.B. E. Uhlmann, A. Peyman, a.a.O.). Bevorzugt ist die Synthese an fester Phase unter Zu- hilfenahme eines automatischen Synthesegeräts.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die erfindungsgemäßen Oligonukleotide mit üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen kombiniert. Die Oligonukleotide eignen sich zur systemischen, lokalen, subkutanen, intrathekalen und topischen Anwendung und zur Applikation durch Einlauf. Hierzu

können sie gelöst in geeigneten Lösungsmitteln, vorzugsweise wässrigen Lösungen, in Form von Liposomen, als Emulsion oder in fester Form, beispielsweise als Puder oder in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die Menge der Oligonukleotide in den Arzneimitteln richtet sich nach der gewünschten Anwendung und wird vorzugsweise so eingestellt, daß eine Applikation von 0,001 bis 100 mg Oligonukleotid pro kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,001 bis 10 mg/kg Körpergewicht, besonders bevorzugt 0,01 bis 3 mg/kg Körpergewicht erreicht wird. Die Behandlung erfolgt vorzugsweise durch wiederholte Anwendung über einen Zeitraum von einem Tag bis 6 Wochen, in einer Dosis von vorzugsweise 0,01 bis 3 mg/kg pro Tag.

Die erfindungsgemäßen Oligonukleotide eignen sich zur Behandlung von Krankheitszuständen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen, insbesondere zur Behandlung von benignen und malignen Tumoren, wie Hodentumoren, Lymphomen, Magenkarzinomen, Blasenkarzinomen, Mammakarzinomen, Bronchialkarzinomen, Sarkomen, Nierenkarzinomen, Melanomen, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen, Allergien, rheumatischen Erkrankungen und Abwehrreaktionen bei Transplantationen.

Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Oligonukleotide ist darin zu sehen, daß sie die Behandlung von Tumoren erlauben, die gegen herkömmliche Chemotherapeutika resistent sind. Solche Resistenzen treten bei unspezifischen Zytostatika wie beispielsweise Vinblastin oder Cisplatin entweder sekundär, d.h. nach mehrfacher Applikation auf, oder sind bei bestimmten Tumoren wie beispielsweise dem Nierenkarzinom bereits primär vorhanden.

Besonders überraschend war die Feststellung, daß die erfindungsgemäßen Oligonukleotide nicht nur das Wachstum von Zellen inhibieren, sondern auch eine cytotoxische Wirkung aufweisen, d.h. zum Absterben der behandelten Tumorzellen führen. Die cytotoxische Wirkung tritt im allgemeinen nach einer Behandlungszeit von

etwa 5 bis 12 Tagen ein. Zur vollständigen Abtötung aller prolierenden Zellen kann eine Behandlungszeit von einigen Wochen erforderlich sein, wobei die Behandlungszeit von Zeiträumen der Nichtbehandlung unterbrochen sein kann.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

### Beispiel 1

#### Wirkung auf das Wachstums von RT4-Zellen im Multizellsphäroid-Test

Es wurde die Wirkung erfundungsgemäßer Oligonukleotide auf Blasenkarzinomzellen der Zell-Linie RT4 an Multizellsphäroiden untersucht und mit entsprechenden sense- und missense-Strängen als Kontrolle verglichen.

Hierzu wurden auf bekannte Weise (Uhlmann und Peyman, a.a.O) 2'-Desoxyoligonukleotide mit den folgenden Sequenzen hergestellt:

start-2-anti	5'-ACC AGG CGT CTC GTG GGC CAC AT
start-2-sense	5'-ATG TGG CCC ACG AGA CGC CTG GT
missense	5'-AGT ACT CAG TAA CGC CTA CGG TAA G

Alle Oligonukleotide wurden, wenn nicht anders angegeben, in thiolierter Form eingesetzt, d.h. ein Sauerstoffatom der Phosphorsäurereste war durch ein Schwefelatom ersetzt.

Gemäß der Methode von Carlsson & Yuhas (J. Carlsson und J.M. Yuhas, Liquid-overlay culture of cellular spheroids, Recent Results in Cancer Research 95; 1-23, 1984) wurden Multizellsphäroide der Zell-Linie RT-4 (ATCC Nr.: HTB2) hergestellt. Nach vier Tagen zeigten die Multizellsphäroide eine kugelige Morphologie mit einer ausgeprägten, scharfen Abgrenzung. Anschließend

wurden die RT4-Multizellsphäroide in Anwesenheit von 120  $\mu\text{mol/l}$  der jeweiligen Oligonukleotide in Kulturmedien bei 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub> inkubiert und die Veränderung des Sphäroiddurchmessers gemessen. Die Oligonukleotide wurden direkt nach der Zeitspanne, die für das Entstehen der Sphäroide notwendig war, in das Medium gegeben. Als Negativkontrollen dienten zum einen eine Probe, der keine Oligonukleotide zugesetzt wurden (Kontrolle), zum anderen die Missense- und Sense-Oligonukleotidproben. Danach wurde der Durchmesser der Multizellsphäroide in Abständen von 2 Tagen gemessen. Pro Test wurden drei gleiche Ansätze untersucht und anschließend der Mittelwert gebildet. Die Ergebnisse sind in Figur 3 graphisch dargestellt.

In der Kontrolle wurde eine Zunahme des Sphäroiddurchmessers auf 132 % des Ausgangswertes beobachtet, während die Zugabe des thiolierten missense-Oligonukleotids einen Wachstumsstillstand bewirkte. Die Zugabe des sense-Oligodesoxynukleotids bewirkte eine geringfügige Verringerung des Sphäroiddurchmessers auf 90 %, während das Antisense-Oligonukleotid zu einer rapiden Abnahme des Sphäroiddurchmessers bis hin zur vollständigen Auflösung des Sphäroids am 12. Tag der Inkubation führte.

Nach der Co-Inkubation der Multizellsphäroide mit Oligonukleotiden wurden diese außerdem unter Zuhilfenahme von Fluoreszenzfarbstoffen in bezug auf ihre Vitalität geprüft. Die dazu verwendeten Farbstoffe waren Fluoreszein-markiertes Dinatriumacetat (FITC-FDA) und Propidium-Iodid (PI). Jedes Multizellsphäroid wurde mit 2  $\mu\text{l}$  FITC-FDA der Konzentration 1  $\mu\text{mol/l}$  für 20 Minuten und mit 10  $\mu\text{l}$  PI (Konzentration: 20  $\mu\text{g/ml}$ ) für 10 Minuten inkubiert. Unter dem Fluoreszenzmikroskop erscheinen lebende Zellen durch die FITC-FDA-Färbung grün, tote Zellen durch die PI-Färbung rot. Es zeigte sich eine ausgeprägte zytotoxische Reaktion der untersuchten Zellen in der Antisense-behandelten Gruppe.

Die Ergebnisse zeigen, daß das erfindungsgemäße Antisense-Oligonukleotid für die getestete Tumorzelllinie zytotoxisch ist und eine irreversible Zellschädigung bewirkt, die zum Tod der Zelle führt.

Um auszuschließen, daß das Lösungsmittel allein Einfluß auf das Wachstum besaß, wurden entsprechende Kontrollversuche mit dem Solvens durchgeführt (Solvent; es wurde nur das Lösungsmittel der Oligonukleotide, nicht jedoch die Oligonukleotide selbst zugesetzt), die zeigten, daß diese Einflußgröße zu vernachlässigen war (vgl. Figur 4).

### Beispiel 2

#### **Wirkung auf das Wachstums von RT4-Zellen bei Mikroinjektion**

Es wurde die Wirkung der in Beispiel 1 genannten Oligonukleotide auf RT4-Zellen bei direkter Injektion der Verbindungen in die Zelle untersucht. Hierzu wurden die Oligonukleotide in unmodifizierter (nicht-thiolierter Form) eingesetzt. Durch diesen Test soll einerseits die Wirksamkeit unmodifizierter Oligonukleotide gezeigt und andererseits ausgeschlossen werden, daß eine unspezifische Bindung der Oligodesoxynukleotide an Zellmembranrezeptoren für die in Beispiel 1 beschriebenen Effekte verantwortlich ist.

RT4-Zellen wurden auf speziellen Deckgläsern (CELLlocate®-Deckgläser, Fa. Eppendorf) ausgesät. Bei diesen Deckgläsern erleichtert ein in der Mitte eingeätztes Raster das Wiederfinden der injizierten Zellen. Vor der Aussaat der Zellen wurden die Deckgläser in Petrischalen mit einem Durchmesser von 3,5 cm plaziert und mit je 1 µl Fibronectin benetzt, das für ein besseres Anheften der Zellen sorgt. Pro Schale wurden dann  $1.5 \times 10^5$  Zellen, die vorher mittels Trypsin gelöst worden waren, in 2,5 ml supp-

lierten RPMI 1640 Medium ausgesät und bei 37 °C über Nacht im Brutschrank kultiviert.

Die Mikroinjektion wurde mit Hilfe des Transjektors 5246 und des Mikromanipulators 5171 (Firma Eppendorf) unter lichtmikroskopischer Kontrolle durchgeführt (inverses Mikroskop Typ Leitz DMIL, Firma Leica). Die Mikroinjektionskapillaren wurden mit Hilfe von Mikroloader® Pipettenspitzen (Fa. Eppendorf) mit jeweils 2,0 µl Oligonukleotidlösung (Konzentration 120 µmol/l) befüllt. Die Konzentrationseinstellung erfolgte mit steril filtriertem phosphatgepufferter Salzlösung (phosphate buffered saline, PBS). Um die Durchlässigkeit der befüllten Kapillare zu überprüfen, wurde die Clean-Funktion des Transjektors unter mikroskopischer Kontrolle eingesetzt. Bei offener Kapillare war nach dem Eintauchen in das Kulturmedium ein gleichmäßiger Ausstrom an Injektionsflüssigkeit zu beobachten. Der Injektionsdruck wurde empirisch auf 130 hPa festgelegt und nach den ersten Injektionen so korrigiert, daß die Injektion zu einer deutlichen Größenzunahme der Zelle führte, ohne sie zu zerstören. Die Injektionszeit betrug zwischen 0,3 und 0,5 Sekunden.

Für zytoplasmatische Injektionen wurde die Kapillarspitze solange an das Zytoplasma herangeführt, bis ein druckbedingter Lichtreflex an der Zelle zu beobachten war. Dann wurde die Kapillare wieder um einige µm angehoben und mittels Knopfdruck die automatische Injektionsbewegung ausgelöst. Während der Injektion konnte das Injektionslimit in 0,14 µm Schritten nach oben oder unten korrigiert werden, so daß Unebenheiten des Zelluntergrundes ausgeglichen werden konnten. Für vergleichende Untersuchungen wurden Mikroinjektionskapillaren verwendet, die in einem Arbeitsgang gezogen wurden, um bei gleichen Injektionsparametern die ausströmende Flüssigkeitsmenge pro Injektion möglichst konstant zu halten. Dennoch variierte das initiierte Volumen von Zelle zu Zelle, da sich der Injektionsdruck- und damit die zu injizierende Lösung, je nach getroffenem Bereich besser oder schlechter ausbreiten konnte. Um die Auswirkungen von Auskühlung

und pH-Verschiebung des Kulturmediums auf das Wachstumsverhalten der Zellen zu minimieren, wurde die Gesamtinjektionszeit pro Zellkulturschälchen auf 15 Minuten beschränkt.

Die Ergebnisse des Tests sind in Fig. 5 graphisch dargestellt. Es zeigte sich, daß die Injektion von Antisense-Oligonukleotiden und nachfolgende 22stündiger Inkubationszeit zu einem Verlust der Adhäsion bei ca. 70 % der Zellen zur Folge hatte. Da nur lebende Zellen am Deckglas haften bleiben, ist dieses Ergebnis mit einem Absterben von 70 % der Zellen gleichzusetzen. Die Injektion des sense- oder missense-Oligonukleotids führte lediglich bei jeweils 30 % der Zellen und die alleinige Injektion des Lösungsmittels (PBS) bei 10 % der Zellen zum Adhäsionsverlust.

### **Beispiel 3**

#### **Wirkung auf das Wachstum von J82-Zellen**

Analog zu Beispiel 1 wurde die Wirkung der Oligonukleotide auf die humane Blasentumorzelllinie J82 untersucht. Das thiolierte Antisense-Oligonukleotid führte in einer Konzentration von 120  $\mu$ mol/l nach 11 Tagen zu einer Abnahme des Sphäroiddurchmessers um 20 %, während der Sphäroiddurchmesser der Kontrolle im gleichen Zeitraum um etwa 30 % zunahm (Fig. 6).

SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: Forschungszentrum Borstel
- (B) STRASSE: Parkallee 1-40
- (C) ORT: Borstel
- (D) BUNDESLAND: Schleswig-Holstein
- (E) LAND: Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: D 23845

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Antisense-Oligonukleotide zur Behandlung von proliferierenden Zellen

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 3

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 12493 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Doppelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNS

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
- (B) LAGE: 197..9964

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

CTACCGGGCG GAGGTGAGCG CGGCGCCGGC TCCTCCTGCG GCGGACTTTG GGTGCGACTT	60
GACGAGCGGT GGTCGACAA GTGGCCTTGC GGGCCGGATC GTCCCAGTGG AAGAGTTGTA	120
AATTTGCTTC TGGCCTTCCC CTACGGATTA TACCTGGCCT TCCCCCTACGG ATTATACTCA	180
ACTTACTGTT TAGAAA ATG TGG CCC ACG AGA CGC CTG GTT ACT ATC AAA	229
Met Trp Pro Thr Arg Arg Leu Val Thr Ile Lys	
1                  5                  10	
AGG AGC GGG GTC GAC GGT CCC CAC TTT CCC CTG AGC CTC AGC ACC TGC	277
Arg Ser Gly Val Asp Gly Pro His Phe Pro Leu Ser Leu Ser Thr Cys	
15                  20                  25	
TTG TTT GGA AGG GGT ATT GAA TGT GAC ATC CGT ATC CAG CTT CCT GTT	325
Leu Phe Gly Arg Gly Ile Glu Cys Asp Ile Arg Ile Gln Leu Pro Val	
30                  35                  40	
TGT TCA AAA CAA CAT TGC AAA GTT GAA ATC CAT GAG CAG GAG GCA ATA	373
Val Ser Lys Gln His Cys Lys Val Glu Ile His Glu Gln Glu Ala Ile	
45                  50                  55	

TTA CAT AAT TTC AGT TCC ACA AAT CCA ACA CAA GTA AAT GGG TCT GTT	421
Leu His Asn Phe Ser Ser Thr Asn Pro Thr Gln Val Asn Gly Ser Val	
60 65 70 75	
ATT GAT GAG CCT GTA CGG CTA AAA CAT GGA GAT GTA ATA ACT ATT ATT	469
Ile Asp Glu Pro Val Arg Leu Lys His Gly Asp Val Ile Thr Ile Ile	
80 85 90	
GAT CGT TCC TTC AGG TAT GAA AAT GAA AGT CTT CAG AAT GGA AGG AAG	517
Asp Arg Ser Phe Arg Tyr Glu Asn Glu Ser Leu Gln Asn Gly Arg Lys	
95 100 105	
TCA ACT GAA TTT CCA AGA AAA ATA CGT GAA CAG GAG CCA GCA CGT CGT	565
Ser Thr Glu Phe Pro Arg Lys Ile Arg Glu Gln Glu Pro Ala Arg Arg	
110 115 120	
GTC TCA AGA TCT AGC TTC TCT GAC CCT GAT GAG AAA GCT CAA GAT	613
Val Ser Arg Ser Ser Phe Ser Ser Asp Pro Asp Glu Lys Ala Gln Asp	
125 130 135	
TCC AAG GCC TAT TCA AAA ATC ACT GAA GGA AAA GTT TCA GGA AAT CCT	661
Ser Lys Ala Tyr Ser Lys Ile Thr Glu Gly Lys Val Ser Gly Asn Pro	
140 145 150 155	
CAG GTA CAT ATC AAG AAT GTC AAA GAA GAC AGT ACC GCA GAT GAC TCA	709
Gln Val His Ile Lys Asn Val Lys Glu Asp Ser Thr Ala Asp Asp Ser	
160 165 170	
AAA GAC AGT GTT GCT CAG GGA ACA ACT AAT GTT CAT TCC TCA GAA CAT	757
Lys Asp Ser Val Ala Gln Gly Thr Thr Asn Val His Ser Ser Glu His	
175 180 185	
GCT GGA CGT AAT GCC AGA AAT GCA GCT GAT CCC ATT TCT GGG GAT TTT	805
Ala Gly Arg Asn Gly Arg Asn Ala Ala Asp Pro Ile Ser Gly Asp Phe	
190 195 200	
AAA GAA ATT TCC AGC GTT AAA TTA GTG AGC CGT TAT GGA GAA TTG AAG	853
Lys Glu Ile Ser Ser Val Lys Leu Val Ser Arg Tyr Gly Glu Leu Lys	
205 210 215	
TCT GTT CCC ACT ACA CAA TGT CTT GAC AAT AGC AAA AAA AAT GAA TCT	901
Ser Val Pro Thr Thr Gln Cys Leu Asp Asn Ser Lys Lys Asn Glu Ser	
220 225 230 235	
CCC TTT TGG AAG CTT TAT GAG TCA GTG AAG AAA GAG TTG GAT GTA AAA	949
Pro Phe Trp Lys Leu Tyr Glu Ser Val Lys Lys Glu Leu Asp Val Lys	
240 245 250	
TCA CAA AAA GAA AAT GTC CTA CAG TAT TGT AGA AAA TCT GGA TTA CAA	997
Ser Gln Lys Glu Asn Val Leu Gln Tyr Cys Arg Lys Ser Gly Leu Gln	
255 260 265	
ACT GAT TAC GCA ACA GAG AAA GAA AGT GCT GAT GGT TTA CAG GGG GAG	1045
Thr Asp Tyr Ala Thr Glu Lys Glu Ser Ala Asp Gly Leu Gln Gly Glu	
270 275 280	
ACC CAA CTG TTG GTC TCG CGT AAG TCA AGA CCA AAA TCT GGT GGG AGC	1093
Thr Gln Leu Leu Val Ser Arg Lys Ser Arg Pro Lys Ser Gly Gly Ser	
285 290 295	
GGC CAC GCT GTG GCA GAG CCT GCT TCA CCT GAA CAA GAG CTT GAC CAG	1141
Gly His Ala Val Ala Glu Pro Ala Ser Pro Glu Gln Glu Leu Asp Gln	
300 305 310 315	

AAC AAG GGG AAG GGA AGA GAC GTG GAG TCT GTT CAG ACT CCC AGC AAG Asn Lys Gly Lys Gly Arg Asp Val Glu Ser Val Gln Thr Pro Ser Lys 320 325 330	1189
GCT GTG GGC GCC AGC TTT CCT CTC TAT GAG CCG GCT AAA ATG AAG ACC Ala Val Gly Ala Ser Phe Pro Leu Tyr Glu Pro Ala Lys Met Lys Thr 335 340 345	1237
CCT GTA CAA TAT TCA CAG CAA AAT TCT CCA CAA AAA CAT AAG AAC Pro Val Gln Tyr Ser Gln Gln Asn Ser Pro Gln Lys His Lys Asn 350 355 360	1285
AAA GAC CTG TAT ACT ACT GGT AGA AGA GAA TCT GTG AAT CTG GGT AAA Lys Asp Leu Tyr Thr Thr Gly Arg Arg Glu Ser Val Asn Leu Gly Lys 365 370 375	1333
AGT GAA GGC TTC AAG GCT GGT GAT AAA ACT CTT ACT CCC AGG AAG CTT Ser Glu Gly Phe Lys Ala Gly Asp Lys Thr Leu Thr Pro Arg Lys Leu 380 385 390 395	1381
TCA ACT AGA AAT CGA ACA CCA GCT AAA GTT GAA GAT GCA GCT GAC TCT Ser Thr Arg Asn Arg Thr Pro Ala Lys Val Glu Asp Ala Ala Asp Ser 400 405 410	1429
GCC ACT AAG CCA GAA AAT CTC TCT TCC AAA ACC AGA GGA AGT ATT CCT Ala Thr Lys Pro Glu Asn Leu Ser Ser Lys Thr Arg Gly Ser Ile Pro 415 420 425	1477
ACA GAT GTG GAA GTT CTG CCT ACG GAA ACT GAA ATT CAC AAT GAG CCA Thr Asp Val Glu Val Leu Pro Thr Glu Thr Glu Ile His Asn Glu Pro 430 435 440	1525
TTT TTA ACT CTG TGG CTC ACT CAA GTT GAG AGG AAG ATC CAA AAG GAT Phe Leu Thr Leu Trp Leu Thr Gln Val Glu Arg Lys Ile Gln Lys Asp 445 450 455	1573
TCC CTC AGC AAG CCT GAG AAA TTG GGC ACT ACA GCT GGA CAG ATG TGC Ser Leu Ser Lys Pro Glu Lys Leu Gly Thr Thr Ala Gly Gln Met Cys 460 465 470 475	1621
TCT GGG TTA CCT GGT CTT AGT TCA GTT GAT ATC AAC AAC TTT GGT GAT Ser Gly Leu Pro Gly Leu Ser Ser Val Asp Ile Asn Asn Phe Gly Asp 480 485 490	1669
TCC ATT AAT GAG AGT GAG GGA ATA CCT TTG AAA AGA AGG CGT GTG TCC Ser Ile Asn Glu Ser Glu Gly Ile Pro Leu Lys Arg Arg Arg Val Ser 495 500 505	1717
TTT GGT GGG CAC CTA AGA CCT GAA CTA TTT GAT GAA AAC TTG CCT CCT Phe Gly Gly His Leu Arg Pro Glu Leu Phe Asp Glu Asn Leu Pro Pro 510 515 520	1765
AAT ACG CCT CTC AAA AGG GGA GAA GCC CCA ACC AAA AGA AAG TCT CTG Asn Thr Pro Leu Lys Arg Gly Glu Ala Pro Thr Lys Arg Lys Ser Leu 525 530 535	1813
GTA ATG CAC ACT CCA CCT GTC CTG AAG AAA ATC ATC AAG GAA CAG CCT Val Met His Thr Pro Pro Val Leu Lys Lys Ile Ile Lys Glu Gln Pro 540 545 550 555	1861
CAA CCA TCA GGA AAA CAA GAG TCA GGT TCA GAA ATC CAT GTG GAA GTG Gln Pro Ser Gly Lys Gln Glu Ser Gly Ser Glu Ile His Val Glu Val 560 565 570	1909

AAG GCA CAA AGC TTG GTT ATA AGC CCT CCA GCT CCT AGT CCT AGG AAA Lys Ala Gln Ser Leu Val Ile Ser Pro Pro Ala Pro Ser Pro Arg Lys 575 580 585	1957
ACT CCA GTT GCC AGT GAT CAA CGC CGT AGG TCC TGC AAA ACA GCC CCT Thr Pro Val Ala Ser Asp Gln Arg Arg Arg Ser Cys Lys Thr Ala Pro 590 595 600	2005
GCT TCC AGC AGC AAA TCT CAG ACA GAG GTT CCT AAG AGA GGA GGA GAA Ala Ser Ser Ser Lys Ser Gln Thr Glu Val Pro Lys Arg Gly Gly Glu 605 610 615	2053
AGA GTG GCA ACC TGC CTT CAA AAG AGA GTG TCT ATC AGC CGA AGT CAA Arg Val Ala Thr Cys Leu Gln Lys Arg Val Ser Ile Ser Arg Ser Gln 620 625 630 635	2101
CAT GAT ATT TTA CAG ATG ATA TGT TCC AAA AGA AGA AGT GGT GCT TCG His Asp Ile Leu Gln Met Ile Cys Ser Lys Arg Arg Ser Gly Ala Ser 640 645 650	2149
GAA GCA AAT CTG ATT GTT GCA AAA TCA TGG GCA GAT GTA GTA AAA CTT Glu Ala Asn Leu Ile Val Ala Lys Ser Trp Ala Asp Val Val Lys Leu 655 660 665	2197
GGT GCA AAA CAA ACA CAA ACT AAA GTC ATA AAA CAT GGT CCT CAA AGG Gly Ala Lys Gln Thr Gln Thr Lys Val Ile Lys His Gly Pro Gln Arg 670 675 680	2245
TCA ATG AAC AAA AGG CAA AGA AGA CCT GCT ACT CCA AAG AAG CCT GTG Ser Met Asn Lys Arg Gln Arg Arg Pro Ala Thr Pro Lys Lys Pro Val 685 690 695	2293
GGC GAA GTT CAC AGT CAA TTT AGT ACA GGC CAC GCA AAC TCT CCT TGT Gly Glu Val His Ser Gln Phe Ser Thr Gly His Ala Asn Ser Pro Cys 700 705 710 715	2341
ACC ATA ATA ATA GGG AAA GCT CAT ACT GAA AAA GTA CAT GTG CCT GCT Thr Ile Ile Ile Gly Lys Ala His Thr Glu Lys Val His Val Pro Ala 720 725 730	2389
CGA CCC TAC AGA GTG CTC AAC AAC TTC ATT TCC AAC CAA AAA ATG GAC Arg Pro Tyr Arg Val Leu Asn Asn Phe Ile Ser Asn Gln Lys Met Asp 735 740 745	2437
TTT AAG GAA GAT CTT TCA GGA ATA GCT GAA ATG TTC AAG ACC CCA GTG Phe Lys Glu Asp Leu Ser Gly Ile Ala Glu Met Phe Lys Thr Pro Val 750 755 760	2485
AAG GAG CAA CCG CAG TTG ACA AGC ACA TGT CAC ATC GCT ATT TCA AAT Lys Glu Gln Pro Gln Leu Thr Ser Thr Cys His Ile Ala Ile Ser Asn 765 770 775	2533
TCA GAG AAT TTG CTT GGA AAA CAG TTT CAA GGA ACT GAT TCA GGA GAA Ser Glu Asn Leu Leu Gly Lys Gln Phe Gln Gly Thr Asp Ser Gly Glu 780 785 790 795	2581
GAA CCT CTG CTC CCC ACC TCA GAG AGT TTT GGA GGA AAT GTG TTC TCC Glu Pro Leu Leu Pro Thr Ser Glu Ser Phe Gly Gly Asn Val Phe Phe 800 805 810	2629
AGT GCA CAG AAT GCA GCA AAA CAG CCA TCT GAT AAA TGC TCT GCA AGC Ser Ala Gln Asn Ala Ala Lys Gln Pro Ser Asp Lys Cys Ser Ala Ser 815 820 825	2677

CCT CCC TTA AGA CGG CAG TGT ATT AGA GAA AAT GGA AAC GTA GCA AAA	2725
Pro Pro Leu Arg Arg Gln Cys Ile Arg Glu Asn Gly Asn Val Ala Lys	
830 835 840	
ACG CCC AGG AAC ACC TAC AAA ATG ACT TCT CTG GAG ACA AAA ACT TCA	2773
Thr Pro Arg Asn Thr Tyr Lys Met Thr Ser Leu Glu Thr Lys Thr Ser	
845 850 855	
GAT ACT GAG ACA GAG CCT TCA AAA ACA GTA TCC ACT GTA AAC AGG TCA	2821
Asp Thr Glu Thr Glu Pro Ser Lys Thr Val Ser Thr Val Asn Arg Ser	
860 865 870 875	
GGA AGG TCT ACA GAG TTC AGG AAT ATA CAG AAG CTA CCT GTG GAA AGT	2869
Gly Arg Ser Thr Glu Phe Arg Asn Ile Gln Lys Leu Pro Val Glu Ser	
880 885 890	
AAG AGT GAA GAA ACA AAT ACA GAA ATT GTT GAG TGC ATC CTA AAA AGA	2917
Lys Ser Glu Glu Thr Asn Thr Glu Ile Val Glu Cys Ile Leu Lys Arg	
895 900 905	
GGT CAG AAG GCA ACA CTA CTA CAA CAA AGG AGA GAA GGA GAG ATG AAG	2965
Gly Gln Lys Ala Thr Leu Leu Gln Gln Arg Arg Glu Gly Glu Met Lys	
910 915 920	
GAA ATA GAA AGA CCT TTT GAG ACA TAT AAG GAA AAT ATT GAA TTA AAA	3013
Glu Ile Glu Arg Pro Phe Glu Thr Tyr Lys Glu Asn Ile Glu Leu Lys	
925 930 935	
GAA AAC GAT GAA AAG ATG AAA GCA ATG AAG AGA TCA AGA ACT TGG GGG	3061
Glu Asn Asp Glu Lys Met Lys Ala Met Lys Arg Ser Arg Thr Trp Gly	
940 945 950 955	
CAG AAA TGT GCA CCA ATG TCT GAC CTG ACA GAC CTC AAG AGC TTG CCT	3109
Gln Lys Cys Ala Pro Met Ser Asp Leu Thr Asp Leu Lys Ser Leu Pro	
960 965 970	
GAT ACA GAA CTC ATG AAA GAC ACG GCA CGT GGC CAG AAT CTC CTC CAA	3157
Asp Thr Glu Leu Met Lys Asp Thr Ala Arg Gly Gln Asn Leu Leu Gln	
975 980 985	
ACC CAA GAT CAT GCC AAG GCA CCA AAG AGT GAG AAA GGC AAA ATC ACT	3205
Thr Gln Asp His Ala Lys Ala Pro Lys Ser Glu Lys Gly Lys Ile Thr	
990 995 1000	
AAA ATG CCC TGC CAG TCA TTA CAA CCA GAA CCA ATA AAC ACC CCA ACA	3253
Lys Met Pro Cys Gln Ser Leu Gln Pro Glu Pro Ile Asn Thr Pro Thr	
1005 1010 1015	
CAC ACA AAA CAA CAG TTG AAG GCA TCC CTG GGG AAA GTA GGT GTG AAA	3301
His Thr Lys Gln Gln Leu Lys Ala Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys	
1020 1025 1030 1035	
GAA GAG CTC CTA GCA GTC GGC AAG TTC ACA CGG ACG TCA GGG GAG ACC	3349
Glu Glu Leu Leu Ala Val Gly Lys Phe Thr Arg Thr Ser Gly Glu Thr	
1040 1045 1050	
ACG CAC ACG CAC AGA GAG CCA GCA GGA GAT GGC AAG AGC ATC AGA ACG	3397
Thr His Thr His Arg Glu Pro Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Arg Thr	
1055 1060 1065	
TTT AAG GAG TCT CCA AAG CAG ATC CTG GAC CCA GCA GCC CGT GTA ACT	3445
Phe Lys Glu Ser Pro Lys Gln Ile Leu Asp Pro Ala Ala Arg Val Thr	
1070 1075 1080	

GGA ATG AAG AAG TGG CCA AGA ACG CCT AAG GAA GAG GCC CAG TCA CTA Gly Met Lys Lys Trp Pro Arg Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu 1085 1090 1095	3493
GAA GAC CTG GCT GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GGT CCC TCT Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Pro Ser 1100 1105 1110 1115	3541
GAG GAA TCA ATG ACT GAT GAG AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AAA TCT Glu Glu Ser Met Thr Asp Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser 1120 1125 1130	3589
CCA CCA CCA GAA TCA GTG GAC ACT CCA ACA AGC ACA AAG CAA TGG CCT Pro Pro Pro Glu Ser Val Asp Thr Pro Thr Ser Thr Lys Gln Trp Pro 1135 1140 1145	3637
AAG AGA AGT CTC AGG AAA GCA GAT GTA GAG GAA GAA TTC TTA GCA CTC Lys Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Val Glu Glu Phe Leu Ala Leu 1150 1155 1160	3685
AGG AAA CTA ACA CCA TCA GCA GGG AAA GCC ATG CTT ACG CCC AAA CCA Arg Lys Leu Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met Leu Thr Pro Lys Pro 1165 1170 1175	3733
GCA GGA GGT GAT GAG AAA GAC ATT AAA GCA TTT ATG GGA ACT CCA GTG Ala Gly Gly Asp Glu Lys Asp Ile Lys Ala Phe Met Gly Thr Pro Val 1180 1185 1190 1195	3781
CAG AAA CTG GAC CTG GCA GGA ACT TTA CCT GGC AGC AAA AGA CAG CTA Gln Lys Leu Asp Leu Ala Gly Thr Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Leu 1200 1205 1210	3829
CAG ACT CCT AAG GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAC CTG GCT GGC TTT Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe 1215 1220 1225	3877
AAA GAG CTC TTC CAG ACT CCT GGT CAC ACC GAG GAA TTA GTG GCT GCT Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Leu Val Ala Ala 1230 1235 1240	3925
GGT AAA ACC ACT AAA ATA CCC TGC GAC TCT CCA CAG TCA GAC CCA GTG Gly Lys Thr Thr Lys Ile Pro Cys Asp Ser Pro Gln Ser Asp Pro Val 1245 1250 1255	3973
GAC ACC CCA ACA AGC ACA AAG CAA CGA CCC AAG AGA AGT ATC AGG AAA Asp Thr Pro Thr Ser Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Ile Arg Lys 1260 1265 1270 1275	4021
GCA GAT GTA GAG GGA GAA CTC TTA GCG TGC AGG AAT CTA ATG CCA TCA Ala Asp Val Glu Gly Glu Leu Ala Cys Arg Asn Leu Met Pro Ser 1280 1285 1290	4069
GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACG CCT AAA CCA TCA GTA GGT GAA GAG AAA Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ser Val Gly Glu Glu Lys 1295 1300 1305	4117
GAC ATC ATC ATA TTT GTG GGA ACT CCA GTG CAG AAA CTG GAC CTG ACA Asp Ile Ile Ile Phe Val Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Thr 1310 1315 1320	4165
GAG AAC TTA ACC GGC AGC AAG AGA CGG CCA CAA ACT CCT AAG GAA GAG Glu Asn Leu Thr Gly Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Glu 1325 1330 1335	4213

GCC CAG GCT CTG GAA GAC CTG ACT GGC TTT AAA GAG CTC TTC CAG ACC Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Thr Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr 1340 1345 1350 1355	4261
CCT GGT CAT ACT GAA GAA GCA GTG GCT GCT GGC AAA ACT ACT AAA ATG Pro Gly His Thr Glu Glu Ala Val Ala Ala Gly Lys Thr Thr Lys Met 1360 1365 1370	4309
CCC TGC GAA TCT TCT CCA CCA GAA TCA GCA GAC ACC CCA ACA AGC ACA Pro Cys Glu Ser Ser Pro Pro Glu Ser Ala Asp Thr Pro Thr Ser Thr 1375 1380 1385	4357
AGA AGG CAG CCC AAG ACA CCT TTG GAG AAA AGG GAC GTA CAG AAG GAG Arg Arg Gln Pro Lys Thr Pro Leu Glu Lys Arg Asp Val Gln Lys Glu 1390 1395 1400	4405
CTC TCA GCC CTG AAG AAG CTC ACA CAG ACA TCA GGG GAA ACC ACA CAC Leu Ser Ala Leu Lys Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His 1405 1410 1415	4453
ACA GAT AAA GTA CCA GGA GGT GAG GAT AAA AGC ATC AAC GCG TTT AGG Thr Asp Lys Val Pro Gly Gly Glu Asp Lys Ser Ile Asn Ala Phe Arg 1420 1425 1430 1435	4501
GAA ACT GCA AAA CAG AAA CTG GAC CCA GCA GCA AGT GTA ACT GGT AGC Glu Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser 1440 1445 1450	4549
AAG AGG CAC CCA AAA ACT AAG GAA AAG GCC CAA CCC CTA GAA GAC CTG Lys Arg His Pro Lys Thr Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu 1455 1460 1465	4597
GCT GGC TGG AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GTA TGC ACT GAC AAG CCC Ala Gly Trp Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Val Cys Thr Asp Lys Pro 1470 1475 1480	4645
ACG ACT CAC GAG AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AGA TCA CAA CCA GAC Thr Thr His Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Arg Ser Gln Pro Asp 1485 1490 1495	4693
CCA GTG GAC ACA CCA ACA AGC TCC AAG CCA CAG TCC AAG AGA AGT CTC Pro Val Asp Thr Pro Thr Ser Ser Lys Pro Gln Ser Lys Arg Ser Leu 1500 1505 1510 1515	4741
AGG AAA GTG GAC GTA GAA GAA GAA TTC TTC GCA CTC AGG AAA CGA ACA Arg Lys Val Asp Val Glu Glu Phe Phe Ala Leu Arg Lys Arg Thr 1520 1525 1530	4789
CCA TCA GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACA CCC AAA CCA GCA GTA AGT GGT Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ala Val Ser Gly 1535 1540 1545	4837
GAG AAA AAC ATC TAC GCA TTT ATG GGA ACT CCA GTG CAG AAA CTG GAC Glu Lys Asn Ile Tyr Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp 1550 1555 1560	4885
CTG ACA GAG AAC TTA ACT GGC AGC AAG AGA CGG CTA CAA ACT CCT AAG Leu Thr Glu Asn Leu Thr Gly Ser Lys Arg Arg Leu Gln Thr Pro Lys 1565 1570 1575	4933
GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAC CTG GCT GGC TTT AAA GAG CTC TTC Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe 1580 1585 1590 1595	4981

CAG ACA CGA GGT CAC ACT GAG GAA TCA ATG ACT AAC GAT AAA ACT GCC Gln Thr Arg Gly His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asn Asp Lys Thr Ala 1600 1605 1610	5029
AAA GTA GCC TGC AAA TCT TCA CAA CCA GAC CTA GAC AAA AAC CCA GCA Lys Val Ala Cys Lys Ser Ser Gln Pro Asp Leu Asp Lys Asn Pro Ala 1615 1620 1625	5077
AGC TCC AAG CGA CGG CTC AAG ACA TCC CTG GGG AAA GTG GGC GTG AAA Ser Ser Lys Arg Arg Leu Lys Thr Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys 1630 1635 1640	5125
GAA GAG CTC CTA GCA GTT GGC AAG CTC ACA CAG ACA TCA GGA GAG ACT Glu Glu Leu Leu Ala Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr 1645 1650 1655	5173
ACA CAC ACA CAC ACA GAG CCA ACA GGA GAT GGT AAG AGC ATG AAA GCA Thr His Thr His Thr Glu Pro Thr Gly Asp Gly Lys Ser Met Lys Ala 1660 1665 1670 1675	5221
TTT ATG GAG TCT CCA AAG CAG ATC TTA GAC TCA GCA GCA AGT CTA ACT Phe Met Glu Ser Pro Lys Gln Ile Leu Asp Ser Ala Ala Ser Leu Thr 1680 1685 1690	5269
GGC AGC AAG AGG CAG CTG AGA ACT CCT AAG GGA AAG TCT GAA GTC CCT Gly Ser Lys Arg Gln Leu Arg Thr Pro Lys Gly Lys Ser Glu Val Pro 1695 1700 1705	5317
GAA GAC CTG GCC GGC TTC ATC GAG CTC TTC CAG ACA CCA AGT CAC ACT Glu Asp Leu Ala Gly Phe Ile Glu Leu Phe Gln Thr Pro Ser His Thr 1710 1715 1720	5365
AAG GAA TCA ATG ACT AAT GAA AAA ACT ACC AAA GTA TCC TAC AGA GCT Lys Glu Ser Met Thr Asn Glu Lys Thr Lys Val Ser Tyr Arg Ala 1725 1730 1735	5413
TCA CAG CCA GAC CTA GTG GAC ACC CCA ACA AGC TCC AAG CCA CAG CCC Ser Gln Pro Asp Leu Val Asp Thr Pro Thr Ser Ser Lys Pro Gln Pro 1740 1745 1750 1755	5461
AAG AGA AGT CTC AGG AAA GCA GAC ACT GAA GAA GAA TTT TTA GCA TTT Lys Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Thr Glu Glu Glu Phe Leu Ala Phe 1760 1765 1770	5509
AGG AAA CAA ACG CCA TCA GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACA CCC AAA CCA Arg Lys Gln Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro 1775 1780 1785	5557
GCA GTA GGT GAA GAG AAA GAC ATC AAC ACG TTT TTG GGA ACT CCA GTG Ala Val Gly Glu Glu Lys Asp Ile Asn Thr Phe Leu Gly Thr Pro Val 1790 1795 1800	5605
CAG AAA CTG GAC CAG CCA GGA AAT TTA CCT GGC AGC AAT AGA CGG CTA Gln Lys Leu Asp Gln Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser Asn Arg Arg Leu 1805 1810 1815	5653
CAA ACT CGT AAG GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAA CTG ACT GGC TTC Gln Thr Arg Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Glu Leu Thr Gly Phe 1820 1825 1830 1835	5701
AGA GAG CTT TTC CAG ACA CCA TGC ACT GAT AAC CCC ACA GCT GAT GAG Arg Glu Leu Phe Gln Thr Pro Cys Thr Asp Asn Pro Thr Ala Asp Glu 1840 1845 1850	5749

AAA ACT ACC AAA AAA ATA CTC TGC AAA TCT CCG CAA TCA GAC CCA GCG Lys Thr Thr Lys Lys Ile Leu Cys Lys Ser Pro Gln Ser Asp Pro Ala 1855 1860 1865	5797
GAC ACC CCA ACA AAC ACA AAG CAA CGG CCC AAG AGA AGC CTC AAG AAA Asp Thr Pro Thr Asn Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Leu Lys Lys 1870 1875 1880	5845
GCA GAC GTA GAG GAA GAA TTT TTA GCA TTC AGG AAA CTA ACA CCA TCA Ala Asp Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Phe Arg Lys Leu Thr Pro Ser 1885 1890 1895	5893
GCA GGC AAA GCC ATG CAC ACG CCT AAA GCA GCA GTA GGT GAA GAG AAA Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Ala Ala Val Gly Glu Glu Lys 1900 1905 1910 1915	5941
GAC ATC AAC ACA TTT GTG GGG ACT CCA GTG GAG AAA CTG GAC CTG CTA Asp Ile Asn Thr Phe Val Gly Thr Pro Val Glu Lys Leu Asp Leu Leu 1920 1925 1930	5989
GGA AAT TTA CCT GGC AGC AAG AGA CGG CCA CAA ACT CCT AAA GAA AAG Gly Asn Leu Pro Gly Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys 1935 1940 1945	6037
GCC AAG GCT CTA GAA GAT CTG GCT GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA Ala Lys Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr 1950 1955 1960	6085
CCA GGT CAC ACT GAG GAA TCA ATG ACC GAT GAC AAA ATC ACA GAA GTA Pro Gly His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile Thr Glu Val 1965 1970 1975	6133
TCC TGC AAA TCT CCA CAA CCA GAC CCA GTC AAA ACC CCA ACA AGC TCC Ser Cys Lys Ser Pro Gln Pro Asp Pro Val Lys Thr Pro Thr Ser Ser 1980 1985 1990 1995	6181
AAG CAA CGA CTC AAG ATA TCC TTG GGG AAA GTA GGT GTG AAA GAA GAG Lys Gln Arg Leu Lys Ile Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu 2000 2005 2010	6229
GTC CTA CCA GTC GGC AAG CTC ACA CAG ACG TCA GGG AAG ACC ACA CAG Val Leu Pro Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Lys Thr Thr Gln 2015 2020 2025	6277
ACA CAC AGA GAG ACA GCA GGA GAT GGA AAG AGC ATC AAA GCG TTT AAG Thr His Arg Glu Thr Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Lys Ala Phe Lys 2030 2035 2040	6325
GAA TCT GCA AAG CAG ATG CTG GAC CCA GCA AAC TAT GGA ACT GGG ATG Glu Ser Ala Lys Gln Met Leu Asp Pro Ala Asn Tyr Gly Thr Gly Met 2045 2050 2055	6373
GAG AGG TGG CCA AGA ACA CCT AAG GAA GAG GCC CAA TCA CTA GAA GAC Glu Arg Trp Pro Arg Thr Pro Lys Glu Ala Gln Ser Leu Glu Asp 2060 2065 2070 2075	6421
CTG GCC GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GAC CAC ACT GAG GAA Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Asp His Thr Glu Glu 2080 2085 2090	6469
TCA ACA ACT GAT GAC AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AAA TCT CCA CCA Ser Thr Thr Asp Asp Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Pro 2095 2100 2105	6517

CCA GAA TCA ATG GAC ACT CCA ACA AGC ACA AGG AGG CGG CCC AAA ACA Pro Glu Ser Met Asp Thr Pro Thr Ser Thr Arg Arg Arg Pro Lys Thr 2110 2115 2120	6565
CCT TTG GGG AAA AGG GAT ATA GTG GAA GAG CTC TCA GCC CTG AAG CAG Pro Leu Gly Lys Arg Asp Ile Val Glu Glu Leu Ser Ala Leu Lys Gln 2125 2130 2135	6613
CTC ACA CAG ACC ACA CAC ACA GAC AAA GTA CCA GGA GAT GAG GAT AAA Leu Thr Gln Thr Thr His Thr Asp Lys Val Pro Gly Asp Glu Asp Lys 2140 2145 2150 2155	6661
GGC ATC AAC GTG TTC AGG GAA ACT GCA AAA CAG AAA CTG GAC CCA GCA Gly Ile Asn Val Phe Arg Glu Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp Pro Ala 2160 2165 2170	6709
GCA AGT GTA ACT GGT AGC AAG AGG CAG CCA AGA ACT CCT AAG GGA AAA Ala Ser Val Thr Gly Ser Lys Arg Gln Pro Arg Thr Pro Lys Gly Lys 2175 2180 2185	6757
GCC CAA CCC CTA GAA GAC TTG GCT GGC TTG AAA GAG CTC TTC CAG ACA Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Leu Lys Glu Leu Phe Gln Thr 2190 2195 2200	6805
CCA GTA TGC ACT GAC AAG CCC ACG ACT CAC GAG AAA ACT ACC AAA ATA Pro Val Cys Thr Asp Lys Pro Thr Thr His Glu Lys Thr Thr Lys Ile 2205 2210 2215	6853
GCC TGC AGA TCT CCA CAA CCA GAC CCA GTG GGT ACC CCA ACA ATC TTC Ala Cys Arg Ser Pro Gln Pro Asp Pro Val Gly Thr Pro Thr Ile Phe 2220 2225 2230 2235	6901
AAG CCA CAG TCC AAG AGA AGT CTC AGG AAA GCA GAC GTA GAG GAA GAA Lys Pro Gln Ser Lys Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Val Glu Glu Glu 2240 2245 2250	6949
TCC TTA GCA CTC AGG AAA CGA ACA CCA TCA GTA GGG AAA GCT ATG GAC Ser Leu Ala Leu Arg Lys Arg Thr Pro Ser Val Gly Lys Ala Met Asp 2255 2260 2265	6997
ACA CCC AAA CCA GCA GGA GGT GAT GAG AAA GAC ATG AAA GCA TTT ATG Thr Pro Lys Pro Ala Gly Gly Asp Glu Lys Asp Met Lys Ala Phe Met 2270 2275 2280	7045
GGA ACT CCA GTG CAG AAA TTG GAC CTG CCA GGA AAT TTA CCT GGC AGC Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser 2285 2290 2295	7093
AAA AGA TGG CCA CAA ACT CCT AAG GAA AAG GCC CAG GCT CTA GAA GAC Lys Arg Trp Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp 2300 2305 2310 2315	7141
CTG GCT GGC TTC AAA GAG CTC TTC CAG ACA CCA GGC ACT GAC AAG CCC Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Thr Asp Lys Pro 2320 2325 2330	7189
ACG ACT GAT GAG AAA ACT ACC AAA ATA GCC TGC AAA TCT CCA CAA CCA Thr Thr Asp Glu Lys Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Gln Pro 2335 2340 2345	7237
GAC CCA GTG GAC ACC CCA GCA AGC ACA AAG CAA CGG CCC AAG AGA AAC Asp Pro Val Asp Thr Pro Ala Ser Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Asn 2350 2355 2360	7285

CTC	AGG	AAA	GCA	GAC	GTA	GAG	GAA	GAA	TTT	TTA	GCA	CTC	AGG	AAA	CGA	7333
Leu	Arg	Lys	Ala	Asp	Val	Glu	Glu	Glu	Phe	Leu	Ala	Leu	Arg	Lys	Arg	
2365					2370						2375					
ACA	CCA	TCA	GCA	GGC	AAA	GCC	ATG	GAC	ACC	CCA	AAA	CCA	GCA	GTA	AGT	7381
Thr	Pro	Ser	Ala	Gly	Lys	Ala	Met	Asp	Thr	Pro	Lys	Pro	Ala	Val	Ser	
2380					2385				2390		2395					
GAT	GAG	AAA	AAT	ATC	AAC	ACA	TTT	GTG	GAA	ACT	CCA	GTG	CAG	AAA	CTG	7429
Asp	Glu	Lys	Asn	Ile	Asn	Thr	Phe	Val	Glu	Thr	Pro	Val	Gln	Lys	Leu	
					2400				2405			2410				
GAC	CTG	CTA	GGA	AAT	TTA	CCT	GGC	AGC	AAG	AGA	CAG	CCA	CAG	ACT	CCT	7477
Asp	Leu	Leu	Gly	Asn	Leu	Pro	Gly	Ser	Lys	Arg	Gln	Pro	Gln	Thr	Pro	
					2415			2420			2425					
AAG	GAA	AAG	GCT	GAG	GCT	CTA	GAG	GAC	CTG	GTT	GGC	TTC	AAA	GAA	CTC	7525
Lys	Glu	Lys	Ala	Glu	Ala	Leu	Glu	Asp	Leu	Val	Gly	Phe	Lys	Glu	Leu	
					2430			2435			2440					
TTC	CAG	ACA	CCA	GGT	CAC	ACT	GAG	GAA	TCA	ATG	ACT	GAT	GAC	AAA	ATC	7573
Phe	Gln	Thr	Pro	Gly	His	Thr	Glu	Glu	Ser	Met	Thr	Asp	Asp	Lys	Ile	
					2445			2450			2455					
ACA	GAA	GTA	TCC	TGT	AAA	TCT	CCA	CAG	CCA	GAG	TCA	TTC	AAA	ACC	TCA	7621
Thr	Glu	Val	Ser	Cys	Lys	Ser	Pro	Gln	Pro	Glu	Ser	Phe	Lys	Thr	Ser	
					2460			2465			2470			2475		
AGA	AGC	TCC	AAG	CAA	AGG	CTC	AAG	ATA	CCC	CTG	GTG	AAA	GTG	GAC	ATG	7669
Arg	Ser	Ser	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Ile	Pro	Leu	Val	Lys	Val	Asp	Met	
					2480			2485			2490					
AAA	GAA	GAG	CCC	CTA	GCA	GTC	AGC	AAG	CTC	ACA	CGG	ACA	TCA	GGG	GAG	7717
Lys	Glu	Glu	Pro	Leu	Ala	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Arg	Thr	Ser	Gly	Glu	
					2495			2500			2505					
ACT	ACG	CAA	ACA	CAC	ACA	GAG	CCA	ACA	GGA	GAT	AGT	AAG	AGC	ATC	AAA	7765
Thr	Thr	Gln	Thr	His	Thr	Glu	Pro	Thr	Gly	Asp	Ser	Lys	Ser	Ile	Lys	
					2510			2515			2520					
GCG	TTT	AAG	GAG	TCT	CCA	AAG	CAG	ATC	CTG	GAC	CCA	GCA	GCA	AGT	GTA	7813
Ala	Phe	Lys	Glu	Ser	Pro	Lys	Gln	Ile	Leu	Asp	Pro	Ala	Ala	Ser	Val	
					2525			2530			2535					
ACT	GGT	AGC	AGG	AGG	CAG	CTG	AGA	ACT	CGT	AAG	GAA	AAG	GCC	CGT	GCT	7861
Thr	Gly	Ser	Arg	Arg	Gln	Leu	Arg	Thr	Arg	Lys	Glu	Lys	Ala	Arg	Ala	
					2540			2545			2550			2555		
CTA	GAA	GAC	CTG	GTT	GAC	TTC	AAA	GAG	CTC	TTC	TCA	GCA	CCA	GGT	CAC	7909
Leu	Glu	Asp	Leu	Val	Asp	Phe	Lys	Glu	Leu	Phe	Ser	Ala	Pro	Gly	His	
					2560			2565			2570					
ACT	GAA	GAG	TCA	ATG	ACT	ATT	GAC	AAA	AAC	ACA	AAA	ATT	CCC	TGC	AAA	7957
Thr	Glu	Glu	Ser	Met	Thr	Ile	Asp	Lys	Asn	Thr	Lys	Ile	Pro	Cys	Lys	
					2575			2580			2585					
TCT	CCC	CCA	CCA	GAA	CTA	ACA	GAC	ACT	GCC	ACG	AGC	ACA	AAG	AGA	TGC	8005
Ser	Pro	Pro	Pro	Glu	Leu	Thr	Asp	Thr	Ala	Thr	Ser	Thr	Lys	Arg	Cys	
					2590			2595			2600					
CCC	AAG	ACA	CGT	CCC	AGG	AAA	GAA	GTA	AAA	GAG	GAG	CTC	TCA	GCA	GTT	8053
Pro	Lys	Thr	Arg	Pro	Arg	Lys	Glu	Val	Lys	Glu	Glu	Leu	Ser	Ala	Val	
					2605			2610			2615					

GAG	AGG	CTC	ACG	CAA	ACA	TCA	GGG	CAA	AGC	ACA	CAC	ACA	CAC	AAA	GAA	8101
Glu	Arg	Leu	Thr	Gln	Thr	Ser	Gly	Gln	Ser	Thr	His	Thr	His	Lys	Glu	
2620		2625							2630					2635		
CCA	GCA	AGC	GGT	GAT	GAG	GGC	ATC	AAA	GTA	TTG	AAG	CAA	CGT	GCA	AAG	8149
Pro	Ala	Ser	Gly	Asp	Glu	Gly	Ile	Lys	Val	Leu	Lys	Gln	Arg	Ala	Lys	
				2640					2645				2650			
AAG	AAA	CCA	AAC	CCA	GTA	GAA	GAG	GAA	CCC	AGC	AGG	AGA	AGG	CCA	AGA	8197
Lys	Lys	Pro	Asn	Pro	Val	Glu	Glu	Glu	Pro	Ser	Arg	Arg	Arg	Pro	Arg	
		2655						2660			2665					
GCA	CCT	AAG	GAA	AAG	GCC	CAA	CCC	CTG	GAA	GAC	CTG	GCC	GGC	TTC	ACA	8245
Ala	Pro	Lys	Glu	Lys	Ala	Gln	Pro	Leu	Glu	Asp	Leu	Ala	Gly	Phe	Thr	
		2670					2675			2680						
GAG	CTC	TCT	GAA	ACA	TCA	GGT	CAC	ACT	CAG	GAA	TCA	CTG	ACT	GCT	GGC	8293
Glu	Leu	Ser	Glu	Thr	Ser	Gly	His	Thr	Gln	Glu	Ser	Leu	Thr	Ala	Gly	
		2685				2690			2695							
AAA	GCC	ACT	AAA	ATA	CCC	TGC	GAA	TCT	CCC	CCA	CTA	GAA	GTG	GTA	GAC	8341
Lys	Ala	Thr	Lys	Ile	Pro	Cys	Glu	Ser	Pro	Pro	Leu	Glu	Val	Val	Asp	
		2700			2705				2710			2715				
ACC	ACA	GCA	AGC	ACA	AAG	AGG	CAT	CTC	AGG	ACA	CGT	GTG	CAG	AAG	GTA	8389
Thr	Thr	Ala	Ser	Thr	Lys	Arg	His	Leu	Arg	Thr	Arg	Val	Gln	Lys	Val	
		2720					2725			2730						
CAA	GTA	AAA	GAA	GAG	CCT	TCA	GCA	GTC	AAG	TTC	ACA	CAA	ACA	TCA	GGG	8437
Gln	Val	Lys	Glu	Glu	Pro	Ser	Ala	Val	Lys	Phe	Thr	Gln	Thr	Ser	Gly	
		2735					2740					2745				
GAA	ACC	ACG	GAT	GCA	GAC	AAA	GAA	CCA	GCA	GGT	GAA	GAT	AAA	GGC	ATC	8485
Glu	Thr	Thr	Asp	Ala	Asp	Lys	Glu	Pro	Ala	Gly	Glu	Asp	Lys	Gly	Ile	
		2750				2755					2760					
AAA	GCA	TTG	AAG	GAA	TCT	GCA	AAA	CAG	ACA	CCG	GCT	CCA	GCA	GCA	AGT	8533
Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ser	Ala	Lys	Gln	Thr	Pro	Ala	Pro	Ala	Ala	Ser	
		2765				2770					2775					
GTA	ACT	GGC	AGC	AGG	AGA	CGG	CCA	AGA	GCA	CCC	AGG	GAA	AGT	GCC	CAA	8581
Val	Thr	Gly	Ser	Arg	Arg	Arg	Pro	Arg	Ala	Pro	Arg	Glu	Ser	Ala	Gln	
		2780			2785				2790			2795				
GCC	ATA	GAA	GAC	CTA	GCT	GGC	TTC	AAA	GAC	CCA	GCA	GCA	GGT	CAC	ACT	8629
Ala	Ile	Glu	Asp	Leu	Ala	Gly	Phe	Lys	Asp	Pro	Ala	Ala	Gly	His	Thr	
		2800					2805					2810				
GAA	GAA	TCA	ATG	ACT	GAT	GAC	AAA	ACC	ACT	AAA	ATA	CCC	TGC	AAA	TCA	8677
Glu	Glu	Ser	Met	Thr	Asp	Asp	Lys	Thr	Thr	Lys	Ile	Pro	Cys	Lys	Ser	
		2815					2820			2825						
TCA	CCA	GAA	CTA	GAA	GAC	ACC	GCA	ACA	AGC	TCA	AAG	AGA	CGG	CCC	AGG	8725
Ser	Pro	Glu	Leu	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Ser	Ser	Lys	Arg	Arg	Pro	Arg	
		2830				2835					2840					
ACA	CGT	GCC	CAG	AAA	GTA	GAA	GTG	AAG	GAG	GAG	CTG	TTA	GCA	GTT	GGC	8773
Thr	Arg	Ala	Gln	Lys	Val	Glu	Val	Lys	Glu	Leu	Leu	Ala	Val	Gly		
		2845			2850					2855						
AAG	CTC	ACA	CAA	ACC	TCA	GGG	GAG	ACC	ACG	CAC	ACC	GAC	AAA	GAG	CCG	8821
Lys	Leu	Thr	Gln	Thr	Ser	Gly	Glu	Thr	Thr	His	Thr	Asp	Lys	Glu	Pro	
		2860			2865				2870			2875				

GTA GGT GAG GGC AAA GGC ACG AAA GCA TTT AAG CAA CCT GCA AAG CGG Val Gly Glu Gly Lys Gly Thr Lys Ala Phe Lys Gln Pro Ala Lys Arg 2880 2885 2890	8869
AAC GTG GAC GCA GAA GAT GTA ATT GGC AGC AGG AGA CAG CCA AGA GCA Asn Val Asp Ala Glu Asp Val Ile Gly Ser Arg Arg Gln Pro Arg Ala 2895 2900 2905	8917
CCT AAG GAA AAG GCC CAA CCC CTG GAA GAC CTG GCC AGC TTC CAA GAG Pro Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Ser Phe Gln Glu 2910 2915 2920	8965
CTC TCT CAA ACA CCA GGC CAC ACT GAG GAA CTG GCA AAT GGT GCT GCT Leu Ser Gln Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Leu Ala Asn Gly Ala Ala 2925 2930 2935	9013
GAT AGC TTT ACA AGC GCT CCA AAG CAA ACA CCT GAC AGT GGA AAA CCT Asp Ser Phe Thr Ser Ala Pro Lys Gln Thr Pro Asp Ser Gly Lys Pro 2940 2945 2950 2955	9061
CTA AAA ATA TCC AGA AGA GTT CTT CGG GCC CCT AAA GTA GAA CCC GTG Leu Lys Ile Ser Arg Arg Val Leu Arg Ala Pro Lys Val Glu Pro Val 2960 2965 2970	9109
GGA GAC GTG GTA AGC ACC AGA GAC CCT GTA AAA TCA CAA AGC AAA AGC Gly Asp Val Val Ser Thr Arg Asp Pro Val Lys Ser Gln Ser Lys Ser 2975 2980 2985	9157
AAC ACT TCC CTG CCC CCA CTG CCC TTC AAG AGG GGA GGT GGC AAA GAT Asn Thr Ser Leu Pro Pro Leu Pro Phe Lys Arg Gly Gly Lys Asp 2990 2995 3000	9205
GGA AGC GTC ACG GGA ACC AAG AGG CTG CGC TGC ATG CCA GCA CCA GAG Gly Ser Val Thr Gly Thr Lys Arg Leu Arg Cys Met Pro Ala Pro Glu 3005 3010 3015	9253
GAA ATT GTG GAG GAG CTG CCA GCC AGC AAG AAG CAG AGG GTT GCT CCC Glu Ile Val Glu Leu Pro Ala Ser Lys Lys Gln Arg Val Ala Pro 3020 3025 3030 3035	9301
AGG GCA AGA GGC AAA TCA TCC GAA CCC GTG GTC ATC ATG AAG AGA AGT Arg Ala Arg Gly Lys Ser Ser Glu Pro Val Val Ile Met Lys Arg Ser 3040 3045 3050	9349
TTG AGG ACT TCT GCA AAA AGA ATT GAA CCT GCG GAA GAG CTG AAC AGC Leu Arg Thr Ser Ala Lys Arg Ile Glu Pro Ala Glu Glu Leu Asn Ser 3055 3060 3065	9397
AAC GAC ATG AAA ACC AAC AAA GAG GAA CAC AAA TTA CAA GAC TCG GTC Asn Asp Met Lys Thr Asn Lys Glu Glu His Lys Leu Gln Asp Ser Val 3070 3075 3080	9445
CCT GAA AAT AAG GGA ATA TCC CTG CGC TCC AGA CGC CAA GAT AAG ACT Pro Glu Asn Lys Gly Ile Ser Leu Arg Ser Arg Arg Gln Asp Lys Thr 3085 3090 3095	9493
GAG GCA GAA CAG CAA ATA ACT GAG GTC TTT GTA TTA GCA GAA AGA ATA Glu Ala Glu Gln Gln Ile Thr Glu Val Phe Val Leu Ala Glu Arg Ile 3100 3105 3110 3115	9541
GAA ATA AAC AGA AAT GAA AAG AAG CCC ATG AAG ACC TCC CCA GAG ATG Glu Ile Asn Arg Asn Glu Lys Lys Pro Met Lys Thr Ser Pro Glu Met 3120 3125 3130	9589

GAC ATT CAG AAT CCA GAT GAT GGA GCC CGG AAA CCC ATA CCT AGA GAC Asp Ile Gln Asn Pro Asp Asp Gly Ala Arg Lys Pro Ile Pro Arg Asp 3135 3140 3145	9637
AAA GTC ACT GAG AAC AAA AGG TGC TTG AGG TCT GCT AGA CAG AAT GAG Lys Val Thr Glu Asn Lys Arg Cys Leu Arg Ser Ala Arg Gln Asn Glu 3150 3155 3160	9685
AGC TCC CAG CCT AAG GTG GCA GAG GAG AGC GGA GGG CAG AAG AGT GCG Ser Ser Gln Pro Lys Val Ala Glu Glu Ser Gly Gly Gln Lys Ser Ala 3165 3170 3175	9733
AAG GTT CTC ATG CAG AAT CAG AAA GGG AAA GGA GAA GCA GGA AAT TCA Lys Val Leu Met Gln Asn Gln Lys Gly Lys Gly Glu Ala Gly Asn Ser 3180 3185 3190 3195	9781
GAC TCC ATG TGC CTG AGA TCA AGA AAG ACA AAA AGC CAG CCT GCA GCA Asp Ser Met Cys Leu Arg Ser Arg Lys Thr Lys Ser Gln Pro Ala Ala 3200 3205 3210	9829
AGC ACT TTG GAG AGC AAA TCT GTG CAG AGA GTA ACG CGG AGT GTC AAG Ser Thr Leu Glu Ser Lys Ser Val Gln Arg Val Thr Arg Ser Val Lys 3215 3220 3225	9877
AGG TGT GCA GAA AAT CCA AAG AAG GCT GAG GAC AAT GTG TGT GTC AAG Arg Cys Ala Glu Asn Pro Lys Lys Ala Glu Asp Asn Val Cys Val Lys 3230 3235 3240	9925
AAA ATA ACA ACC AGA AGT CAT AGG GAC AGT GAA GAT ATT TGACAGAAAAA Lys Ile Thr Thr Arg Ser His Arg Asp Ser Glu Asp Ile 3245 3250 3255	9974
ATCGAACTGG GAAAAATATA ATAAAGTTAG TTTTGTGATA AGTTCTAGTG CAGTTTTGT 10034	
CATAAATTAC AAGTGAATTG TGTAAGTAAG GCTGTCAGTC TGCTTAAGGG AAGAAAACCTT 10094	
TGGATTTGCT GGGTCTGAAT CGGCTTCATA AACTCCACTG GGAGCACTGC TGGGCTCCTG 10154	
GAETGAGAAT AGTTGAACAC CGGGGGCTTT GTGAAGGAGT CTGGGCCAAG GTTGGCCCTC 10214	
AGCTTTGCAG AATGAAGCCT TGAGGTCTGT CACCACCCAC AGCCACCCCTA CAGCAGCCTT 10274	
AACTGTGACA CTTGCCACAC TGTGTCGTG TTTGTTGCC TATGTTCTCC AGGGCACGGT 10334	
GGCAGGAACA ACTATCCTCG TCTGTCCCAA CACTGAGCAG GCACTCGGTA AACACGAATG 10394	
AATGGATAAG CGCACGGATG AATGGAGCTT ACAAGATCTG TCTTTCCAAT GGCCGGGGGC 10454	
ATTTGGTCCC CAAATTAAGG CTATTGGACA TCTGCACAGG ACAGTCCTAT TTTGATGTC 10514	
CTTTCCCTTC TGAAAATAAA GTTTGTGCT TTGGAGAATG ACTCGTGAGC ACATCTTAG 10574	
GGACCAAGAG TGACTTTCTG TAAGGAGTGA CTCGTGGCTT GCCTTGGTCT CTTGGAAATA 10634	
CTTTCTAAC TAGGGTTGCT CTCACCTGAG ACATTCTCCA CCCGCGGAAT CTCAGGGTCC 10694	
CAGGCTGTGG GCCATCACGA CCTCAAACGT GCTCCTAACAT TCCAGCTTTC CTGTCATTGA 10754	
AAGCTTCGGA AGTTTACTGG CTCTGCTCCC GCCTGTTTC TTTCTGACTC TATCTGGCAG 10814	
CCCGATGCCA CCCAGTACAG GAAGTGACAC CAGTACTCTG TAAAGCATCA TCATCCTTGG 10874	
AGAGACTGAG CACTCAGCAC CTTCAGCCAC GATTCAGGA TCGCTTCCTT GTGAGCCGCT 10934	

GCCTCCGAAA TCTCCTTGA AGCCCAGACA TCTTCCTCCA GCTTCAGACT TGTAGATATA	10994
ACTCGTTCAT CTTCATTTAC TTTCCACTTT GCCCCCTGTC CTCTCTGTGT TCCCCAAATC	11054
AGAGAAATAGC CCCGCATCCC CCAGATCACC TGTCTGGATT CCTCCCCATT CACCCACCTT	11114
GCCAGGTGCA GGTGAGGATG GTGCACCAGA CAGGGTAGCT GTCCCCAAA ATGTGCCCTG	11174
TGCGGGCAGT GCCCTGTCTC CACGTTGTT TCCCCAGTGT CTGGCGGGGA GCCAGGTGAC	11234
ATCATAAATA CTTGCTGAAT GAATGCAGAA ATCAGCGGTA CTGACTTGTA CTATATTGGC	11294
TGCCATGATA GGGTTCTCAC AGCGTCATCC ATGATCGTAA GGGAGAATGA CATTCTGCTT	11354
GAGGGAGGGA ATAGAAAGGG GCAGGGAGGG GACATCTGAG GGCTTCACAG GGCTGCAAAG	11414
GGTACAGGGGA TTGCACCAGG GCAGAACAGG GGAGGGTGT CAAGGAAGAG TGGCTCTAG	11474
CAGAGGCACT TTGGAAGGTG TGAGGCATAA ATGCTTCCTT CTACGTAGGC CAACCTCAAA	11534
ACTTTCAGTA GGAATGTTGC TATGATCAAG TTGTTCTAAC ACTTTAGACT TAGTAGTAAT	11594
TATGAACCTC ACATAGAAAA ATTCATCCA GCCATATGCC TGTGGAGTGG AATATTCTGT	11654
TTAGTAGAAA AATCCTTTAG AGTCAGCTC TAACCAGAAA TCTTGCTGAA GTATGTCAGC	11714
ACCTTTCTC ACCCTGGTAA GTACAGTATT TCAAGAGCAC GCTAAGGGTG GTTTTCATTT	11774
TACAGGGCTG TTGATGATGG GTTAAAAATG TTCATTTAAG GGCTACCCCC GTGTTAATA	11834
GATGAACACC ACTTCTACAC AACCCCTCCTT GGTACTGGGG GAGGGAGAGA TCTGACAAAT	11894
ACTGCCATT CCCCTAGGCT GACTGGATT GAGAACAAAT ACCCACCCAT TTCCACCATG	11954
GTATGGTAAC TTCTCTGAGC TTCAGTTCC AAGTGAATT CCATGTAATA GGACATTCCC	12014
ATTAAATACA AGCTGTTTT ACTTTTCGC CTCCCAGGGC CTGTGCGATC TGGTCCCCA	12074
GCCTCTCTG GGCTTCTTA CACTAACTCT GTACCTACCA TCTCCTGCCT CCCTTAGGCA	12134
GGCACCTCCA ACCACCACAC ACTCCCTGCT GTTTCCCTG CCTGGAACCTT TCCCACCAGC	12194
CCCACCAAGA TCATTTCATC CAGTCCTGAG CTCAGCTAA GGGAGGCTTC TTGCCTGTGG	12254
GTTCCCTCAC CCCCATGCCT GTCCCTCCAGG CTGGGGCAGG TTCTTAGTT GCCTGGAATT-	12314
GTTCTGTACC TCTTGTAGC ACGTAGTGT GTGAAACTAA GCCACTAATT GAGTTTCTGG	12374
CTCCCCCTCCT GGGGTTGTAA GTTTGTTCA TTCATGAGGG CCGACTGTAT TTCCTGGTTA	12434
CTGTATCCA GTGACCAGCC ACAGGAGATG TCCAATAAAG TATGTGATGA AATGGTCTT	12493

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:  
(A) LÄNGE: 3256 Aminosäuren  
(B) ART: Aminosäure  
(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein  
(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

Met Trp Pro Thr Arg Arg Leu Val Thr Ile Lys Arg Ser Gly Val Asp

1	5	10	15
Gly	Pro	His	Phe
20	25	30	
Leu	Ser	Leu	Ser
Ile	Glu	Cys	Asp
35	40	45	
Ile	Arg	Ile	Gln
Cys	Asn	Asp	Leu
50	55	60	
His	Glu	Gln	Glu
55	60	65	
Ile	Asn	Asn	Asn
60	65	70	
His	Phe	Thr	Thr
65	70	75	
Asn	Gly	Gly	Gly
70	75	80	
Asp	Val	Ile	Val
75	80	85	
Arg	Leu	Lys	His
80	85	90	
Gly	Asp	Val	Ile
85	90	95	
Ile	Asn	Asn	Asn
90	95	100	
Glu	Glu	Leu	Gln
95	100	105	
Asn	Gly	Asn	Gly
100	105	110	
Arg	Lys	Ile	Arg
105	110	115	
Glu	Gln	Glu	Pro
110	115	120	
Asp	Ala	Arg	Arg
115	120	125	
Arg	Asp	Asp	Asp
120	125	130	
Pro	Glu	Lys	Ala
125	130	135	
Asp	Asn	Gln	Asp
130	135	140	
Glu	Ile	Thr	Gly
135	140	145	
Asn	Val	Gly	Lys
140	145	150	
Val	Gly	Val	Ser
145	150	155	
Asn	Asn	Gly	Arg
150	155	160	
Asp	Val	Asp	Ser
155	160	165	
Ser	Gly	Thr	Asn
160	165	170	
Thr	Asn	Val	His
165	170	175	
Asn	Gly	Thr	Asn
170	175	180	
Val	Ile	Thr	Gly
175	180	185	
Asp	Ala	Asp	Asp
180	185	190	
Pro	Ile	Ser	Ser
185	190	195	
Ile	Ser	Gly	Asp
190	195	200	
Ser	Gly	Asp	Phe
195	200	205	
Asp	Ile	Lys	Glu
200	205	210	
Ile	Ser	Arg	Tyr
205	210	215	
Ser	Gly	Glu	Leu
210	215	220	
Arg	Leu	Lys	Lys
215	220	225	
Tyr	Cys	Asp	Asn
220	225	230	
Asp	Leu	Lys	Glu
225	230	235	
Asn	Ser	Leu	Asn
230	235	240	
Leu	Gly	Gly	Gly
235	240	245	
Gly	Asp	Leu	Asp
240	245	250	
Asp	Val	Lys	Ser
245	250	255	
Leu	Gly	Gly	Gly
250	255	260	
Gly	Asp	Leu	Asp
255	260	265	
Asp	Tyr	Cys	Arg
260	265	270	
Leu	Gly	Arg	Lys
265	270	275	
Gly	Asp	Ser	Ala
270	275	280	
Asp	Leu	Gly	Gly
275	280	285	
Gly	Asn	Ser	Arg
280	285	290	
Asn	Leu	Arg	Lys
285	290	295	
Ser	Gly	Arg	Pro
290	295	300	
Arg	Pro	Gly	Gly
295	300	305	
Gly	Asn	Asn	Pro
300	305	310	
Asn	Leu	Glu	Glu
305	310	315	
Gly	Lys	Leu	Asp
310	315	320	
Asp	Ala	Gly	Asp
315	320	325	
Ala	Ser	Val	Gly
320	325	330	
Gly	Asp	Gly	Ala
325	330	335	
Ala	Tyr	Pro	Leu
330	335	340	
Ser	Val	Gly	Glu
335	340	345	
Leu	Tyr	Pro	Leu
340	345	350	
Gly	Asp	Val	Tyr
345	350	350	

Gln Gln Gln Asn Ser Pro Gln Lys His Lys Asn Lys Asp Leu Tyr Thr  
355 360 365

Thr Gly Arg Arg Glu Ser Val Asn Leu Gly Lys Ser Glu Gly Phe Lys  
370 375 380

Ala Gly Asp Lys Thr Leu Thr Pro Arg Lys Leu Ser Thr Arg Asn Arg  
385 390 395 400

Thr Pro Ala Lys Val Glu Asp Ala Ala Asp Ser Ala Thr Lys Pro Glu  
405 410 415

Asn Leu Ser Ser Lys Thr Arg Gly Ser Ile Pro Thr Asp Val Glu Val  
420 425 430

Leu Pro Thr Glu Thr Glu Ile His Asn Glu Pro Phe Leu Thr Leu Trp  
435 440 445

Leu Thr Gln Val Glu Arg Lys Ile Gln Lys Asp Ser Leu Ser Lys Pro  
450 455 460

Glu Lys Leu Gly Thr Thr Ala Gly Gln Met Cys Ser Gly Leu Pro Gly  
465 470 475 480

Leu Ser Ser Val Asp Ile Asn Asn Phe Gly Asp Ser Ile Asn Glu Ser  
485 490 495

Glu Gly Ile Pro Leu Lys Arg Arg Val Ser Phe Gly Gly His Leu  
500 505 510

Arg Pro Glu Leu Phe Asp Glu Asn Leu Pro Pro Asn Thr Pro Leu Lys  
515 520 525

Arg Gly Glu Ala Pro Thr Lys Arg Lys Ser Leu Val Met His Thr Pro  
530 535 540

Pro Val Leu Lys Lys Ile Ile Lys Glu Gln Pro Gln Pro Ser Gly Lys  
545 550 555 560

Gln Glu Ser Gly Ser Glu Ile His Val Glu Val Lys Ala Gln Ser Leu  
565 570 575

Val Ile Ser Pro Pro Ala Pro Ser Pro Arg Lys Thr Pro Val Ala Ser  
580 585 590

Asp Gln Arg Arg Arg Ser Cys Lys Thr Ala Pro Ala Ser Ser Ser Lys  
595 600 605

Ser Gln Thr Glu Val Pro Lys Arg Gly Gly Glu Arg Val Ala Thr Cys  
610 615 620

Leu Gln Lys Arg Val Ser Ile Ser Arg Ser Gln His Asp Ile Leu Gln  
625 630 635 640

Met Ile Cys Ser Lys Arg Arg Ser Gly Ala Ser Glu Ala Asn Leu Ile  
645 650 655

Val Ala Lys Ser Trp Ala Asp Val Val Lys Leu Gly Ala Lys Gln Thr  
660 665 670

Gln Thr Lys Val Ile Lys His Gly Pro Gln Arg Ser Met Asn Lys Arg  
675 680 685

Gln Arg Arg Pro Ala Thr Pro Lys Lys Pro Val Gly Glu Val His Ser

690	695	700
Gln Phe Ser Thr Gly His Ala Asn Ser Pro Cys	705	710
715	720	
Lys Ala His Thr Glu Lys Val His Val Pro Ala Arg Pro Tyr Arg Val	725	730
735		
Leu Asn Asn Phe Ile Ser Asn Gln Lys Met Asp Phe Lys Glu Asp Leu	740	745
750		
Ser Gly Ile Ala Glu Met Phe Lys Thr Pro Val Lys Glu Gln Pro Gln	755	760
765		
Leu Thr Ser Thr Cys His Ile Ala Ile Ser Asn Ser Glu Asn Leu Leu	770	775
780		
Gly Lys Gln Phe Gln Gly Thr Asp Ser Gly Glu Glu Pro Leu Leu Pro	785	790
795	800	
Thr Ser Glu Ser Phe Gly Gly Asn Val Phe Phe Ser Ala Gln Asn Ala	805	810
815		
Ala Lys Gln Pro Ser Asp Lys Cys Ser Ala Ser Pro Pro Leu Arg Arg	820	825
830		
Gln Cys Ile Arg Glu Asn Gly Asn Val Ala Lys Thr Pro Arg Asn Thr	835	840
845		
Tyr Lys Met Thr Ser Leu Glu Thr Lys Thr Ser Asp Thr Glu Thr Glu	850	855
860		
Pro Ser Lys Thr Val Ser Thr Val Asn Arg Ser Gly Arg Ser Thr Glu	865	870
875	880	
Phe Arg Asn Ile Gln Lys Leu Pro Val Glu Ser Lys Ser Glu Glu Thr	885	890
895		
Asn Thr Glu Ile Val Glu Cys Ile Leu Lys Arg Gly Gln Lys Ala Thr	900	905
910		
Leu Leu Gln Gln Arg Arg Glu Gly Glu Met Lys Glu Ile Glu Arg Pro	915	920
925		
Phe Glu Thr Tyr Lys Glu Asn Ile Glu Leu Lys Glu Asn Asp Glu Lys	930	935
940		
Met Lys Ala Met Lys Arg Ser Arg Thr Trp Gly Gln Lys Cys Ala Pro	945	950
955	960	
Met Ser Asp Leu Thr Asp Leu Lys Ser Leu Pro Asp Thr Glu Leu Met	965	970
975		
Lys Asp Thr Ala Arg Gly Gln Asn Leu Leu Gln Thr Gln Asp His Ala	980	985
990		
Lys Ala Pro Lys Ser Glu Lys Gly Lys Ile Thr Lys Met Pro Cys Gln	995	1000
1005		
Ser Leu Gln Pro Glu Pro Ile Asn Thr Pro Thr His Thr Lys Gln Gln	1010	1015
1020		
Leu Lys Ala Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu Leu Leu Ala	1025	1030
1035	1040	

Val Gly Lys Phe Thr Arg Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr His Arg  
1045 1050 1055

Glu Pro Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Arg Thr Phe Lys Glu Ser Pro  
1060 1065 1070

Lys Gln Ile Leu Asp Pro Ala Ala Arg Val Thr Gly Met Lys Lys Trp  
1075 1080 1085

Pro Arg Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu Glu Asp Leu Ala Gly  
1090 1095 1100

Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Pro Ser Glu Glu Ser Met Thr  
1105 1110 1115 1120

Asp Glu Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser Pro Pro Pro Glu Ser  
1125 1130 1135

Val Asp Thr Pro Thr Ser Thr Lys Gln Trp Pro Lys Arg Ser Leu Arg  
1140 1145 1150

Lys Ala Asp Val Glu Glu Phe Leu Ala Leu Arg Lys Leu Thr Pro  
1155 1160 1165

Ser Ala Gly Lys Ala Met Leu Thr Pro Lys Pro Ala Gly Gly Asp Glu  
1170 1175 1180

Lys Asp Ile Lys Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu  
1185 1190 1195 1200

Ala Gly Thr Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Leu Gln Thr Pro Lys Glu  
1205 1210 1215

Lys Ala Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln  
1220 1225 1230

Thr Pro Gly His Thr Glu Glu Leu Val Ala Ala Gly Lys Thr Thr Lys  
1235 1240 1245

Ile Pro Cys Asp Ser Pro Gln Ser Asp Pro Val Asp Thr Pro Thr Ser  
1250 1255 1260

Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Ile Arg Lys Ala Asp Val Glu Gly  
1265 1270 1275 1280

Glu Leu Leu Ala Cys Arg Asn Leu Met Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met  
1285 1290 1295

His Thr Pro Lys Pro Ser Val Gly Glu Glu Lys Asp Ile Ile Ile Phe  
1300 1305 1310

Val Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Thr Glu Asn Leu Thr Gly  
1315 1320 1325

Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ala Leu Glu  
1330 1335 1340

Asp Leu Thr Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu  
1345 1350 1355 1360

Glu Ala Val Ala Ala Gly Lys Thr Thr Lys Met Pro Cys Glu Ser Ser  
1365 1370 1375

Pro Pro Glu Ser Ala Asp Thr Pro Thr Ser Thr Arg Arg Gln Pro Lys

1380	1385	1390
Thr Pro Leu Glu Lys Arg Asp Val Gln Lys Glu Leu Ser Ala Leu Lys		
1395	1400	1405
Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr Asp Lys Val Pro		
1410	1415	1420
Gly Gly Glu Asp Lys Ser Ile Asn Ala Phe Arg Glu Thr Ala Lys Gln		
1425	1430	1435
Lys Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser Lys Arg His Pro Lys		
1445	1450	1455
Thr Lys Glu Lys Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Trp Lys Glu		
1460	1465	1470
Leu Phe Gln Thr Pro Val Cys Thr Asp Lys Pro Thr Thr His Glu Lys		
1475	1480	1485
Thr Thr Lys Ile Ala Cys Arg Ser Gln Pro Asp Pro Val Asp Thr Pro		
1490	1495	1500
Thr Ser Ser Lys Pro Gln Ser Lys Arg Ser Leu Arg Lys Val Asp Val		
1505	1510	1515
1520		
Glu Glu Glu Phe Phe Ala Leu Arg Lys Arg Thr Pro Ser Ala Gly Lys		
1525	1530	1535
Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ala Val Ser Gly Glu Lys Asn Ile Tyr		
1540	1545	1550
Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Leu Thr Glu Asn Leu		
1555	1560	1565
Thr Gly Ser Lys Arg Arg Leu Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala		
1570	1575	1580
Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Arg Gly His		
1585	1590	1595
1600		
Thr Glu Glu Ser Met Thr Asn Asp Lys Thr Ala Lys Val Ala Cys Lys		
1605	1610	1615
Ser Ser Gln Pro Asp Leu Asp Lys Asn Pro Ala Ser Ser Lys Arg Arg		
1620	1625	1630
Leu Lys Thr Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu Leu Leu Ala		
1635	1640	1645
Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr His Thr His Thr		
1650	1655	1660
Glu Pro Thr Gly Asp Gly Lys Ser Met Lys Ala Phe Met Glu Ser Pro		
1665	1670	1675
1680		
Lys Gln Ile Leu Asp Ser Ala Ala Ser Leu Thr Gly Ser Lys Arg Gln		
1685	1690	1695
Leu Arg Thr Pro Lys Gly Lys Ser Glu Val Pro Glu Asp Leu Ala Gly		
1700	1705	1710
Phe Ile Glu Leu Phe Gln Thr Pro Ser His Thr Lys Glu Ser Met Thr		
1715	1720	1725

Asn Glu Lys Thr Thr Lys Val Ser Tyr Arg Ala Ser Gln Pro Asp Leu  
1730 1735 1740

Val Asp Thr Pro Thr Ser Ser Lys Pro Gln Pro Lys Arg Ser Leu Arg  
1745 1750 1755 1760

Lys Ala Asp Thr Glu Glu Glu Phe Leu Ala Phe Arg Lys Gln Thr Pro  
1765 1770 1775

Ser Ala Gly Lys Ala Met His Thr Pro Lys Pro Ala Val Gly Glu Glu  
1780 1785 1790

Lys Asp Ile Asn Thr Phe Leu Gly Thr Pro Val Gln Lys Leu Asp Gln  
1795 1800 1805

Pro Gly Asn Leu Pro Gly Ser Asn Arg Arg Leu Gln Thr Arg Lys Glu  
1810 1815 1820

| Lys Ala Gln Ala Leu Glu Glu Leu Thr Gly Phe Arg Glu Leu Phe Gln  
1825 1830 1835 1840

Thr Pro Cys Thr Asp Asn Pro Thr Ala Asp Glu Lys Thr Thr Lys Lys  
1845 1850 1855

Ile Leu Cys Lys Ser Pro Gln Ser Asp Pro Ala Asp Thr Pro Thr Asn  
1860 1865 1870

Thr Lys Gln Arg Pro Lys Arg Ser Leu Lys Lys Ala Asp Val Glu Glu  
1875 1880 1885

Glu Phe Leu Ala Phe Arg Lys Leu Thr Pro Ser Ala Gly Lys Ala Met  
1890 1895 1900

His Thr Pro Lys Ala Ala Val Gly Glu Glu Lys Asp Ile Asn Thr Phe  
1905 1910 1915 1920

Val Gly Thr Pro Val Glu Lys Leu Asp Leu Leu Gly Asn Leu Pro Gly  
1925 1930 1935

Ser Lys Arg Arg Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Lys Ala Leu Glu  
1940 1945 1950

Asp Leu Ala Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly His Thr Glu  
1955 1960 1965

Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile Thr Glu Val Ser Cys Lys Ser Pro  
1970 1975 1980

Gln Pro Asp Pro Val Lys Thr Pro Thr Ser Ser Lys Gln Arg Leu Lys  
1985 1990 1995 2000

Ile Ser Leu Gly Lys Val Gly Val Lys Glu Glu Val Leu Pro Val Gly  
2005 2010 2015

Lys Leu Thr Gln Thr Ser Gly Lys Thr Thr Gln Thr His Arg Glu Thr  
2020 2025 2030

Ala Gly Asp Gly Lys Ser Ile Lys Ala Phe Lys Glu Ser Ala Lys Gln  
2035 2040 2045

Met Leu Asp Pro Ala Asn Tyr Gly Thr Gly Met Glu Arg Trp Pro Arg  
2050 2055 2060

Thr Pro Lys Glu Glu Ala Gln Ser Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Lys

2065	2070	2075	2080
Glu Leu Phe Gln Thr Pro Asp His Thr	Glu Glu Ser Thr Thr Asp Asp		
2085	2090	2095	
Lys Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser	Pro Pro Pro Glu Ser Met Asp		
2100	2105	2110	
Thr Pro Thr Ser Thr Arg Arg Pro Lys	Thr Pro Leu Gly Lys Arg		
2115	2120	2125	
Asp Ile Val Glu Glu Leu Ser Ala Leu	Lys Gln Leu Thr Gln Thr Thr		
2130	2135	2140	
His Thr Asp Lys Val Pro Gly Asp Glu	Asp Lys Gly Ile Asn Val Phe		
2145	2150	2155	2160
Arg Glu Thr Ala Lys Gln Lys Leu Asp	Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly		
2165	2170	2175	
Ser Lys Arg Gln Pro Arg Thr Pro Lys	Gly Lys Ala Gln Pro Leu Glu		
2180	2185	2190	
Asp Leu Ala Gly Leu Lys Glu Leu Phe	Gln Thr Pro Val Cys Thr Asp		
2195	2200	2205	
Lys Pro Thr Thr His Glu Lys Thr Thr	Lys Ile Ala Cys Arg Ser Pro		
2210	2215	2220	
Gln Pro Asp Pro Val Gly Thr Pro Thr	Ile Phe Lys Pro Gln Ser Lys		
2225	2230	2235	2240
Arg Ser Leu Arg Lys Ala Asp Val Glu	Glu Glu Ser Leu Ala Leu Arg		
2245	2250	2255	
Lys Arg Thr Pro Ser Val Gly Lys Ala	Met Asp Thr Pro Lys Pro Ala		
2260	2265	2270	
Gly Gly Asp Glu Lys Asp Met Lys	Ala Phe Met Gly Thr Pro Val Gln		
2275	2280	2285	
Lys Leu Asp Leu Pro Gly Asn Leu Pro	Gly Ser Lys Arg Trp Pro Gln		
2290	2295	2300	
Thr Pro Lys Glu Lys Ala Gln Ala	Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe		
2305	2310	2315	2320
Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly Thr Asp	Lys Pro Thr Thr Asp Glu Lys		
2325	2330	2335	
Thr Thr Lys Ile Ala Cys Lys Ser	Pro Gln Pro Asp Pro Val Asp		
2340	2345	2350	
Pro Ala Ser Thr Lys Gln Arg Pro	Lys Arg Asn Leu Arg Lys Ala Asp		
2355	2360	2365	
Val Glu Glu Glu Phe Leu Ala Leu	Arg Lys Arg Thr Pro Ser Ala Gly		
2370	2375	2380	
Lys Ala Met Asp Thr Pro Lys Pro Ala	Val Ser Asp Glu Lys Asn Ile		
2385	2390	2395	2400
Asn Thr Phe Val Glu Thr Pro Val Gln	Lys Leu Asp Leu Leu Gly Asn		
2405	2410	2415	

Leu Pro Gly Ser Lys Arg Gln Pro Gln Thr Pro Lys Glu Lys Ala Glu  
2420 2425 2430

Ala Leu Glu Asp Leu Val Gly Phe Lys Glu Leu Phe Gln Thr Pro Gly  
2435 2440 2445

His Thr Glu Glu Ser Met Thr Asp Asp Lys Ile Thr Glu Val Ser Cys  
2450 2455 2460

Lys Ser Pro Gln Pro Glu Ser Phe Lys Thr Ser Arg Ser Ser Lys Gln  
2465 2470 2475 2480

Arg Leu Lys Ile Pro Leu Val Lys Val Asp Met Lys Glu Glu Pro Leu  
2485 2490 2495

Ala Val Ser Lys Leu Thr Arg Thr Ser Gly Glu Thr Thr Gln Thr His  
2500 2505 2510

Thr Glu Pro Thr Gly Asp Ser Lys Ser Ile Lys Ala Phe Lys Glu Ser  
2515 2520 2525

Pro Lys Gln Ile Leu Asp Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser Arg Arg  
2530 2535 2540

Gln Leu Arg Thr Arg Lys Glu Lys Ala Arg Ala Leu Glu Asp Leu Val  
2545 2550 2555 2560

Asp Phe Lys Glu Leu Phe Ser Ala Pro Gly His Thr Glu Glu Ser Met  
2565 2570 2575

Thr Ile Asp Lys Asn Thr Lys Ile Pro Cys Lys Ser Pro Pro Pro Glu  
2580 2585 2590

Leu Thr Asp Thr Ala Thr Ser Thr Lys Arg Cys Pro Lys Thr Arg Pro  
2595 2600 2605

Arg Lys Glu Val Lys Glu Glu Leu Ser Ala Val Glu Arg Leu Thr Gln  
2610 2615 2620

Thr Ser Gly Gln Ser Thr His Thr His Lys Glu Pro Ala Ser Gly Asp  
2625 2630 2635 2640

Glu Gly Ile Lys Val Leu Lys Gln Arg Ala Lys Lys Lys Pro Asn Pro  
2645 2650 2655

Val Glu Glu Glu Pro Ser Arg Arg Pro Arg Ala Pro Lys Glu Lys  
2660 2665 2670

Ala Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Gly Phe Thr Glu Leu Ser Glu Thr  
2675 2680 2685

Ser Gly His Thr Gln Glu Ser Leu Thr Ala Gly Lys Ala Thr Lys Ile  
2690 2695 2700

Pro Cys Glu Ser Pro Pro Leu Glu Val Val Asp Thr Thr Ala Ser Thr  
2705 2710 2715 2720

Lys Arg His Leu Arg Thr Arg Val Gln Lys Val Gln Val Lys Glu Glu  
2725 2730 2735

Pro Ser Ala Val Lys Phe Thr Gln Thr Ser Gly Glu Thr Thr Asp Ala  
2740 2745 2750

Asp Lys Glu Pro Ala Gly Glu Asp Lys Gly Ile Lys Ala Leu Lys Glu

2755	2760	2765
Ser Ala Lys Gln Thr Pro Ala Pro Ala Ala Ser Val Thr Gly Ser Arg		
2770	2775	2780
Arg Arg Pro Arg Ala Pro Arg Glu Ser Ala Gln Ala Ile Glu Asp Leu		
2785	2790	2795
Ala Gly Phe Lys Asp Pro Ala Ala Gly His Thr Glu Glu Ser Met Thr		
2805	2810	2815
Asp Asp Lys Thr Thr Lys Ile Pro Cys Lys Ser Ser Pro Glu Leu Glu		
2820	2825	2830
Asp Thr Ala Thr Ser Ser Lys Arg Arg Pro Arg Thr Arg Ala Gln Lys		
2835	2840	2845
Val Glu Val Lys Glu Glu Leu Leu Ala Val Gly Lys Leu Thr Gln Thr		
2850	2855	2860
Ser Gly Glu Thr Thr His Thr Asp Lys Glu Pro Val Gly Glu Gly Lys		
2865	2870	2875
Gly Thr Lys Ala Phe Lys Gln Pro Ala Lys Arg Asn Val Asp Ala Glu		
2885	2890	2895
Asp Val Ile Gly Ser Arg Arg Gln Pro Arg Ala Pro Lys Glu Lys Ala		
2900	2905	2910
Gln Pro Leu Glu Asp Leu Ala Ser Phe Gln Glu Leu Ser Gln Thr Pro		
2915	2920	2925
Gly His Thr Glu Glu Leu Ala Asn Gly Ala Ala Asp Ser Phe Thr Ser		
2930	2935	2940
Ala Pro Lys Gln Thr Pro Asp Ser Gly Lys Pro Leu Lys Ile Ser Arg		
2945	2950	2955
Arg Val Leu Arg Ala Pro Lys Val Glu Pro Val Gly Asp Val Val Ser		
2965	2970	2975
Thr Arg Asp Pro Val Lys Ser Gln Ser Lys Ser Asn Thr Ser Leu Pro		
2980	2985	2990
Pro Leu Pro Phe Lys Arg Gly Gly Lys Asp Gly Ser Val Thr Gly		
2995	3000	3005
Thr Lys Arg Leu Arg Cys Met Pro Ala Pro Glu Glu Ile Val Glu Glu		
3010	3015	3020
Leu Pro Ala Ser Lys Lys Gln Arg Val Ala Pro Arg Ala Arg Gly Lys		
3025	3030	3035
3040		
Ser Ser Glu Pro Val Val Ile Met Lys Arg Ser Leu Arg Thr Ser Ala		
3045	3050	3055
Lys Arg Ile Glu Pro Ala Glu Glu Leu Asn Ser Asn Asp Met Lys Thr		
3060	3065	3070
Asn Lys Glu Glu His Lys Leu Gln Asp Ser Val Pro Glu Asn Lys Gly		
3075	3080	3085
Ile Ser Leu Arg Ser Arg Arg Gln Asp Lys Thr Glu Ala Glu Gln Gln		
3090	3095	3100

Ile Thr Glu Val Phe Val Leu Ala Glu Arg Ile Glu Ile Asn Arg Asn  
3105 3110 3115 3120

Glu Lys Lys Pro Met Lys Thr Ser Pro Glu Met Asp Ile Gln Asn Pro  
3125 3130 3135

Asp Asp Gly Ala Arg Lys Pro Ile Pro Arg Asp Lys Val Thr Glu Asn  
3140 3145 3150

Lys Arg Cys Leu Arg Ser Ala Arg Gln Asn Glu Ser Ser Gln Pro Lys  
3155 3160 3165

Val Ala Glu Glu Ser Gly Gly Gln Lys Ser Ala Lys Val Leu Met Gln  
3170 3175 3180

Asn Gln Lys Gly Lys Gly Glu Ala Gly Asn Ser Asp Ser Met Cys Leu  
3185 3190 3195 3200

Arg Ser Arg Lys Thr Lys Ser Gln Pro Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser  
3205 3210 3215

Lys Ser Val Gln Arg Val Thr Arg Ser Val Lys Arg Cys Ala Glu Asn  
3220 3225 3230

Pro Lys Lys Ala Glu Asp Asn Val Cys Val Lys Lys Ile Thr Thr Arg  
3235 3240 3245

Ser His Arg Asp Ser Glu Asp Ile  
3250 3255

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 23 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure  
(A) BESCHREIBUNG: /desc = "synthetisches  
Oligonukleotid"

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

ACCAGGGCGTC TCGTGGGCCA CAT

**Patentansprüche**

1. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid, dadurch gekennzeichnet, daß es in der Lage ist, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert sowie dessen physiologisch verträglichen Salze.
2. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß seine Nukleotidsequenz zu der SEQ ID NO 1 komplementär ist.
3. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß seine Nukleotidsequenz zu dem Abschnitt von Position 197 bis 9962 der SEQ ID NO 1 komplementär ist.
4. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es 12 bis 66 Nukleotide enthält.
5. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es 17 bis 46 Nukleotide enthält.
6. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es die Sequenz (5'-ACC AGG CGT CTC GTG GGC CAC AT) aufweist.
7. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Phosphatgruppen durch Phosphothioat-, Methylphosphonat-, Phosphoramidat-, Methylen(methylimino)- und/oder Guanidinruppe(n) ausgetauscht sind.

8. Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotid nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es eine terminale 3'-3''- und/oder 5'-5''-Internukleotidverknüpfung aufweist.
9. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Oligoribo- und/oder Oligodesoxyribonukleotid, das in der Lage ist, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, oder einem physiologisch verträglichen Salzes davon, neben üblichen Trägerstoffen, Hilfsmitteln und/oder Zusatzstoffen.
10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Oligonukleotid-Menge so eingestellt ist, daß eine Applikation von 0,001 bis 100 mg/kg Körpergewicht erzielt wird.
11. Verwendung von Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotiden, die in der Lage sind, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen, Allergien, rheumatischen Erkrankungen, Abwehrreaktionen nach Transplantationen.
12. Verwendung von Oligoribo- oder Oligodesoxyribonukleotiden, die in der Lage sind, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das Protein Ki-67 kodiert, oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen, Narbenbildung, Entzündungen, Allergien, rheumatischen Erkrankungen.

### Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide, die sich zur Behandlung von Krankheitszuständen eignen, die mit einer erhöhten Zellproliferation einhergehen. Die Oligoribo- und Oligodesoxyribonukleotide sich dadurch gekennzeichnet, daß sie in der Lage sind, mit der mRNA zu hybridisieren, die für das zellzyclusassoziierte Protein Ki-67 kodiert.

Figur 1

## Vollständige Nukleotidsequenz der cDNA des Proteins Ki-67 sowie die davon abgeleitete Aminosäuresequenz des Proteins

Figur 1  
(Fortsetzung)

GACACCACTATCCACTGACAAGCCCACGGACTCACCGAGAAACTTACCAAATACCCCTGAG 1680  
 T P V C T D K P T T H E R T T K I A C R 1495  
 [----> BEGIN OF "KI-67 REPEAT" N° 5 ---->]  
 ATCACACAGGACCCAGTGGACACACCAACAGCTTCAAGCCACACTCCAGAGAACGCT 4740  
 S P E A T 1515  
 REPEAT" N° 5 ---->  
 CAGGAAAGTGCAGTAGAACAGAAATTCTCCGACTCAGGAAACACCCATCAGCAGG 4800  
 R D V E R E K F P A L R E R T P S A G 1535  
 [----> BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SOURCE---->]  
 CAAAGCCATCACACACCCAAACCCAGGACTAAGTGTGAGAAAACATACCCATTAT 4860  
 R A M H T P K P A V S G E K H Y A F M 1555  
 GGGAACTCCAGTGCAGAAACTGGACCTGACAGAGAACTTACCTGGCACCAAGAGACGGG 4920  
 G T P V Q K L D L T E N L T G S K R R L 1575  
 [---->]  
 ACAAACTCTTAAGGAAAAGGCCAGGGCTCTAGAAAGACTGGCTGGCTTTAAAGAGCTCT 4980  
 T O T P K E R A Q O A L E D L A G F K E L F 1595  
 REPEAT" N° 6 ---->]  
 CCAGACACAGGCTCACACTGAGGAATCACTGACTAACAGATAAAACTGCCAAAGTGGCTG 5040  
 Q T R G H T E S M T H D R T A K V A C 1615  
 [----> BEGIN OF "KI-67 REPEAT" N° 6 ---->]  
 CAAATCTTCACACAGGACTAGACAAACCCAGCAGCTTCAAGCCACGCGCTCAAGAC 5100  
 R K S S O P D L D K R P A S S K R L E 1635  
 REPEAT" N° 6 ---->  
 ATCCCTGGGAAAAGTGGCTGTAGAAAAGAGCTCTTAGCAGITGGCAAGCTCACAGAC 5160  
 S L G K V G V K R E L L A V G R L T Q T 1655  
 ATCAGGAGAGACTACACACACACAGAGGACCAACAGGAGATGGTAGAGGCAAGAG 5220  
 S G E T T H T N T E P T G D G K S M H R A 1675  
 ATTTATGGAGTCTCCAAAGCAGATCTTAGACTCAGCAGCAAGTCTAATCTGGCAGAG 5280  
 F M H S P K O I L D S A A S L T G K S R K 1695  
 GCAGCTGAGAACTCTAAGGAAAGCTGAGTCTGGAGAACACTGGGGCTTCACTGAG 5340  
 Q L R T P K G R E V U T E D L A G F E L F 1715  
 [----> "KI-67 REPEAT" N° 6 ---->]  
 GCTCTTCAGACACCAAGTCACTACTGAGAACATCACTGACTAAATAAAAGTACCAAGT 5400  
 L F O T P S H T R E S H T N E K T K V 1735  
 [----> BEGIN OF "KI-67 REPEAT" N° 7 ---->]  
 ATCCATCAGAGCTCACAGGAGACCTAGTGGACACCCCAACAGCTCAAGCCACAGCC 5460  
 S Y R A S O P D L V D T P T S S K Q P F 1755  
 "KI-67 REPEAT" N° 7 ---->  
 CAACAGAAAGTCTCAGGAAAGCAGACATGAGAAAGAATTCTAGGAAACAAAC 5520  
 K R S L R K T D E E B F L A F R R T 1775  
 GGCATCAGGAGAAAGCCATGACACACCAACCCAGCAGTAGGTGAGAGAAAGACAT 5580  
 P S A G R A M H T P K P A V G E E K D I 1795  
 CAACAGCTTCTGGAAACTCCAGTGCAGAAACTGGACCAAGCCAGGAAATTCTGGCC 5640  
 H T F L G T P V Q K L D O P G N L P G S 1815  
 CAATAGACGGCTACAAACTCTGAAAGGAAAGGCCAGGCTCTAGAAAGAACTGACTGGCT 5700  
 H M R R L Q T R E K A Q O A L E E S L T G F 1835  
 [----> "KI-67 REPEAT" N° 7 ---->]  
 CAGAGAGCTTTCAGACACCATGCACTGATAACCCACAGCTGAGGAAAGTACCAAA 5760  
 R S L F Q T C P T D O N H T P A D E T T K R 1855  
 [----> BEGIN OF "KI-67 REPEAT" N° 8 ---->]  
 AAAAAATACTCTGAAATCTCCGCAATCAGACCCAGCGGACACCCCAACACACAGCA 5820  
 K I L C K S P Q S O D P A D T P T N T K Q 1875  
 OF "KI-67 REPEAT" N° 8 ---->  
 ACGGCCAAAGAGAAAGCCTCAAGAACAGCAGCTAGGAGAAATTCTAGGATTAGGAA 5880  
 R P K R S L K A D V E E B F L A F R R T 1895  
 ACTAACACCATCAGCAGGCAAAAGCCATGACACCGCTTAAAGCAGCAGTAGGTGAGAGAA 5940  
 L T P F S A G R A M H T P K P A V G E E K 1915  
 AGACATCAACACATTCTGGGGACTTCAAGTGGAGAAACTGGACCTGCTCTAGGAAATTCTAC 6000  
 D I N T F V G T P V E K L D L E G H L P 1935  
 TGGCAGCAAGAGACGGGACACAACTCTAAAGAAAAGGCCAGGCTCTAGAAAGATCTGGC 6060  
 G S K R P O T P K E R A K A L E D L E 1955  
 [----> "KI-67 REPEAT" N° 9 ---->]  
 TGGCTTCAAGAGCTCTTCAGACACCCAGGCTCACACTGAGGAATCAATGAGCTGAGAA 6120  
 G F K E L L F O T P G H T E S M T D D K A 1975  
 [----> BEGIN OF "KI-67 REPEAT" N° 9 ---->]  
 AATCACAGAAAGTATCTGCAAAATCTCCACCAACGACCCAGCTAAACCCCAACAGCTC 6180  
 I T E V S C K P Q P D P V K T P T S 1995  
 BEGIN OF "KI-67 REPEAT" N° 10 ---->  
 CAAGCAACGACTCAAGATATCTTGGGAAAGTAGGTGCTAAAGAAGAGGTCTTCAAGT 6240  
 K Q R L K I S L G K V G V K E E V L P V 2015  
 CGGCAAGCTACACAGACGTCAGGGAGAACACACAGACACAGAGACAGCAGGAGA 6300  
 G K L T Q T S G K T T Q T H R E T A G D 2035  
 TGGAAAGAGCATCAAGCGTTAAAGGATCTGAAAGCAGATCTGGACCCAGCAAATA 6360  
 G K S I K A F K E S A R Q H L D P A N Y 2055  
 TGGAACTGGGATGAGGGTGGGCAAGAACACCTTCAAGGAAAGGCCAACTACTAGAAGA 6420  
 G T G M H E R P R T P R E E A Q S P E M 2075  
 [----> "KI-67 REPEAT" N° 10 ---->]  
 CCTGGGGGGCTCAAGAGCTCTTCAGACACCCAGGACACACTGAGGAATCAACAGCA 6480  
 L A G F K E L L F O T P D H T E S T T D 2095  
 [---->]  
 TGACAAAACCTACCAAAATAGCTGCAAAATCTCCACCCAGAACATGAGACTCCAC 6540  
 D K T T K I A S P E P K E S M D T P T 2115  
 [----> BEGIN OF "KI-67 REPEAT" N° 10 ---->]  
 AGGCACACGGGGCGCCAAAACACATTGGGAAAGTAGGTGAAAGAGCTCTC 6600  
 S T R R R P K T T P L G R D I V E E L S 2135  
 AGCCCTGGACACACTCACAGACACACACAGACAGAACAGTACAGAGAGATGAGGATAA 6660  
 A L K Q L T T Q T H T D K V P G D E D K 2155  
 AGGCATCAACCTGTCAGGAAACTGCAAAACAGAACAGACTGGACCCAGCAGCTAAC 6720  
 G I N V F R E T A K Q L D P A A S V T 2175  
 TGGTAGCAGAGGGCAGGCAAGAACCTCTAAAGGAAAGGCCAACCCCTAGAGACTTGGC 6780  
 G S K R Q P R T P K G K A Q P L E D L A 2195  
 [----> "KI-67 REPEAT" N° 10 ---->]  
 TGGCTTCAAGAGCTCTTCAGACACCAAGTATGCACTGACAAGCCACAGACTACGGAGA 6840  
 G L K E L F O T P V C T D K P T T H E R 2215  
 [---->]

AACTACCAAAATACCCCTGGAGACTCTCACACCAAGCCACTGGTACCCACAAATCTT 6900  
 T T K I A C R S P O F D P V G T P T I F 2235  
 BEGIN OF "KI-67 REPEAT" N° 11 ---->  
 CAAGCCACAGTCAGAGAACGACTAGCTGGAAAGGAAATCCCTAGGACT 6960  
 K P Q S E R S L R K A D V E E S L A L 2255  
 [----> BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE---->]  
 CAGGAAAGAACACCATCAGTAGGGAAAGCTATGGCACACCCAAACAGCAGGAGCTG 7020  
 R K R T P S V G K A M D T F P A G G D 2275  
 SEQUENCE---->  
 TGAGAAAGACATGAAAGCATTTATGGGAAACTCCAGTGAGAAATTGGACCTGCCAGGAA 7080  
 E R K O M H A F M G T P V O K L D L P G H 2295  
 TTACCTGGCAGCAAAGATGCCACAAACTCTCAAGGAAAGGCCAGGCTTAGAGA 7140  
 L P G S E R R W P Q T P K E R A Q O A L E 2315  
 [----> "KI-67 REPEAT" N° 11 ---->]  
 CCTGGCTGGCTTCAAGAGCTCTTCAGACACCCAGGACTGACAAGCCACACTGATG 7200  
 T K Q R L K R E A D V E E F L A 2335  
 L A G F R E L F O T P G T D K P T T D E 2355  
 GAAAACCTACAAAATAGCTGCCAAATCTCCACACCCAGCTGGACACCCAGGA 7240  
 R T T K I A C S P O P D P V D T P A S 2355  
 [----> BEGIN OF "KI-67 REPEAT" N° 12 ---->]  
 CAAACAAAGCCAGGGCAAGAGAACCTCAGGAAAGCAGCAGCTAGAGGAGAAGA 7280  
 T K Q R L K R E A D V E E F L A 2375  
 [----> BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE---->]  
 ACTCAGGAAAGAACACCATCAGCAGCAAGCCATGGCACACCCAAACAGCAGTAAG 7380  
 L R E K H T P S P A G K A M D T P K P A V S 2395  
 SEQUENCE---->  
 TGATGAGAAAGATTAATCAACACATTGGGAAACTCCAGTGCAGAAACTGGACTCTGAG 7440  
 E D K H I N T P V E T P V O K L D L L G 2415  
 AAATATACCTGGCAGCAAGAGACAGCCACAGACTCTCAAGGAAAGGCCAGGCTTAGA 7500  
 W L P G S E R Q P O T P K E R A E A L E 2435  
 [----> "KI-67 REPEAT" N° 12 ---->]  
 GGACCTGGCTGGCTTCAAGAGCTCTTCAGACACCCAGCAGACTGAGGAGAATCAATG 7560  
 C A K E R E L F O T P G T G H T E S M T 2455  
 TGAATGACAAATCTCAGAGTCTCTGAAATCTCCAGGCAAGCTGATCAACACCTC 7620  
 D D K I T E V S C K S P O P E S F K T S 2475  
 [----> BEGIN OF "KI-67 REPEAT" N° 13 ---->]  
 AAGAAGCTCAGGAAAGCTCAAGATACCCCTGGTGAAGTGGACATGAAAGAGGCC 7680  
 R S S K O R L K I P L V K V D M K E E P 2495  
 CCTAGCAGCTAGCAGCAGTCACACGGACATCAGGGAGACTACGCCAAACACAGAGCC 7740  
 L A V S E L T R T Q T H T E P 2515  
 AACAGGAGATAGTAAAGCAGCATAAAGGTTTAAGGAGTCTCAGGAGATCTGGACCC 7800  
 T G D S K S I K A P K E S P K Q I L D P 2535  
 AGCAGCAAGTCAACTGGTAGCAGGAGCAGCTGAGAACCTGTAAGGAAAGGCCCTGTC 7860  
 A A S V S R R Q L R T R E K A R A 2555  
 [---->]  
 TCTAGAAGACCTGGTACTCTCAGGACCTGGTACAGGCTCACACTGGAGCT 7920  
 L E D L V D F K E L F S A P G H T E S 2575  
 [----> "KI-67 REPEAT" N° 13 ---->]  
 ATAGACTATGACAAACACACAAATCTCCGAAATCTCCGAAACAGAACACTAAAGA 7980  
 M T I D K N T K I P C K S P P P E L T D 2595  
 [----> BEGIN OF "KI-67 REPEAT" N° 14 ---->]  
 CACTGCAGCAGCACAAAGATGCCCCAACAGACTGTCAGGAAAGAATAGGAA 8040  
 T A T S T K R C P K T R P K E V K E E 2615  
 GCTCTCAGCAGCTGGAGGGCTACGGGAAACATCAGGGCAAGCACACACACACAAAGA 8100  
 G L S A V E R L T Q T S G Q S T H T H K E 2635  
 ACCAGCAAGGGTGTATGGGGCATCAAAGTATTGAGCAAGTGTCAAGGAAAGAACAA 8160  
 P A S G D E G I V L K V Q R A K E K P H 2655  
 [----> BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE---->]  
 CCGCAGCTAGCAGCACCCAGGAGAACGCCAACACCTAACAGGAAAGGCCAACCC 8223  
 P V E E S P S R R R P R A P K E K A O P 2675  
 H U C L E R P R E E S F K T S 2695  
 [----> "KI-67 REPEAT" N° 14 ---->]  
 ACTGACTGCTGGCAAGGACTAAACATCCCTGGAAATCTCCCTCACAGAAGTGGTAGA 8240  
 L T A G K A T K I P C E S P P L E V V D 2715  
 [----> BEGIN OF "KI-67 REPEAT" N° 15 ---->]  
 CACCAACGCAACACAAAGAGGCTACCTGAGACCTGGTCAAGGTAACAGA 8300  
 T T A S T K R L T R V K Q V E K E 2735  
 AGAGCTCTCAGCAGCTAACAGTACACAAACATCAGGGAAACACAGGATGAGACAAAGA 8460  
 E P S A V X F T Q T S G E T T D A D K E 2755  
 ACCAGCAAGGTAAGATAAGGACATCAACAGGAGATCTGAAACAGACAGCCGG 8520  
 P A G E D X G I R A L K E S A R K Q T P A 2775  
 TCCAGCAGCAAGTGTACTGGCAGCAGGAGACGGCAAGAGCACCAGGGAAAGTGGCA 8580  
 P A A S V T G S R R R P R A P R E S A Q 2795  
 [---->]  
 AGCCATAGAAGACCTAGCTGGCTTCAAGAACGCCAGCAGCAGTCACACTGGAGATCA 8640  
 A I E D L A P G F R D P A A G H T E S 2815  
 [----> "KI-67 REPEAT" N° 15 ---->]  
 GACTGATCACAAACACACTAAACATCCGAAATCTCACACAGAACACTAGAACACCC 8700  
 T D D K T T K I P C K S P E L E D I 2835  
 [----> BEGIN OF "KI-67 REPEAT" N° 16 ---->]  
 AACAAAGCTCAAGAGGACGCCAGGAGCACCTGAGCTGGCAGAACAGTGAAGGAGAC 8760  
 T S S K R H P R T R A Q V E K E S L 2855  
 GTTAGCAGCTGGCAAGCTCACACAAACCTCAGGGAGACCCAGCACCCGAAACAGG 8820  
 L A V G K L T Q T S G E T T H T D K E P 2875  
 GCTAGGTAGGCGCAAGGAGAACAGGAGATCTGGCAAGGCTGAGAACAGCAGGCC 8880  
 V G E G K G T K A F K Q P A K R N V D A 2895  
 [----> BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE---->]  
 AGAAAGATGTAATGGCAGCAGGAGACGCCAGCAGCACCTAACAGGAAAGGCCAACCC 8940  
 E D V I G S R R O P R A P K E K A O P 2915  
 TARGETING SEQUENCE---->]  
 GGAAGACCTGGCCAGGCTTCAAGAGCTCTCAGGCTCAACACCCAGGGCACACTGG 9000  
 E D L A S F Q O E L S O T P G H T E L A 2935  
 [----> "KI-67 REPEAT" N° 16 ---->]  
 AAATGGTGTCTGTAGCTTACAGGACCAAGCTGACAAGCCACAGACTGAGCTGGAAAC 9060  
 H G A A D S F T S A P R Q T P D S G K P 2955  
 [----> END OF "KI-67 REPEAT" N° 16 ---->]

Figur 1  
(Fortsetzung)

```

TCTAAAAATATCCAGAAGAGTTCTGGGCCCCCTAAAGTAGAACCGTGGGAGACGTGGT 9120
L K I S R R V L R A P K V E P V G D V V 2975

AAGCACCAGAGAACCTCTAAATCACAAAGCAAAGCAACACTCCCTGCCCAACTGCC 9180
S T R D P V K S Q S H T S L P P L P 2995

CTTCAGAGGGGAGGTGGCAAAAGATGGAAGCGTCACGGGAAACCAAGAGGTGCGCAT 9240
F K R G G G K D G S V T G T K R L R C H 3015
[---BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE---]
GCCAGCACCAGAGGAAATTGGAGGGAGCTCCAGCCAGCAAGAACAGGGGTTGCTCC 9300
P A P E V E S L P A S K X O R V A P 3035
[---]
CAGGGCAAGAGGCAAAATCATCCGAACCGTGGTACATCATGAAGAGAAGTTGAGGACTTC 9360
R A R G K S S P V V I M K R S L R T S 3055
[---] ATP/GTP-BINDING MOTIF A (P-LOOP)
TGCAGAAAAGAATTGAACTCTGGGAAGAGCTGAACAGAACGACATGAAAACCAAGA 9420
A K R I S P A E S L N S H D M K T H K E 3075

GAAACACAAATACCAAGACTGGTCCCAGAAAATTAAGGGAAATATCCCTGGCTCCAGAG 9480
S H K L D S V P E N K R G I S L R S R 3095
END OF THE LARGE EXON 13 [---]
CCAAGATAAAGACTGAGGAGAACAGCAAAATACTGAGGTCTTGATATTAGCAGAAAAGAT 9540
Q D K T E A E Q O I T E V F V L A E R I 3115

AGAAAATAACAGAAAATGAAAAGAACGCCCCATGAAGAACCTCCAGAGATGGACATTCAAGA 9600
E I N R E K P M K T S P E H D I Q N 3135

TCAGATGATGGAGCCCGAACACCATACTAGAACAAAGTCACTGAGAACAAAAGGTG 9660
P D D G A R K P I P R D K V T E N K R C 3155
[---BIPARTITE NUCLEAR TARGETING SEQUENCE---]
CTTGAGGTCTGCTAGACAGAAATGAGGCTCCAGGCTAACGGTGGCACAGGAGACGGAGG 9720
L R S A R Q N E S S Q P K V A E E S G G 3175
[---]
GCAAGAGACTCGAAGGTTCTCATGCGAACATCGAAAGGGAAAGGAGAACGAGAACCTTC 9780
Q R S A K V L H Q N Q K G K G E A G N S 3195

AGACTCCATGTGCCCTGAGATCAAGAAAGACAAAAGCCAGCCTGCAGCAAGCACTTTGG 9840
D S H C L R S R K T K S Q P A A S T L E 3215

GAGCAAAATCTGCAAGAGAGTAACGCCGGAGTGCAGAAAAGGTGTGCAAGAAAATCAAAGA 9900
S K S V Q R V T R S V K R C A E H P R K 3235

GGCTGAGGACAAATGTGTGTCAGAAAATAACAAACAGAACGTTAGCTATAGGGACAGTGAAGA 9960
A E D N V C V K R I T T R S H R D S E D 3255

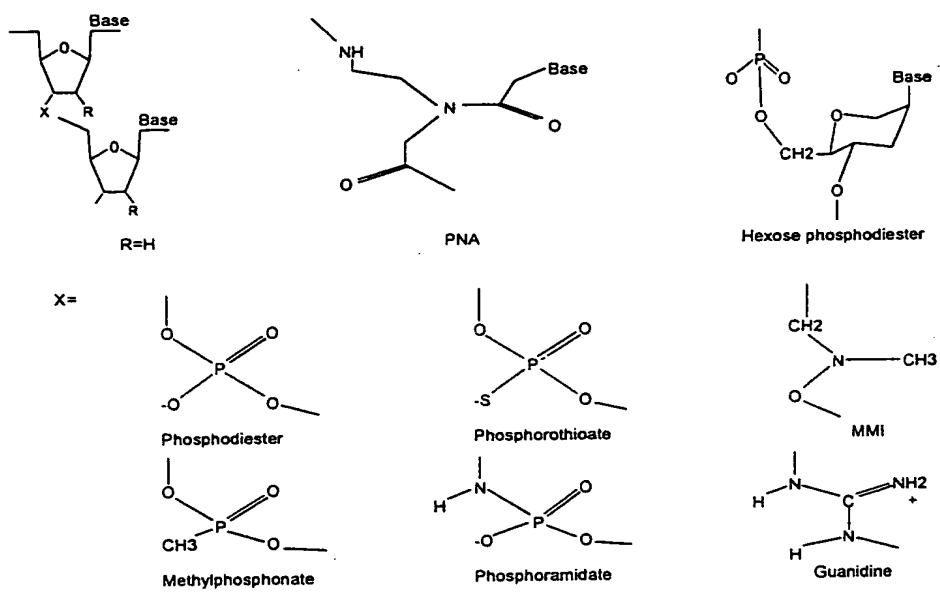
TTTTGACAGAAAATCGAAGCTGGAAAAATATAATAAAAGTTAGTTGTGATAAGTCT 10020
I 3256

AGTCCAGTTTGTCTATAAAATACAAAGTGAATTCTTAAGTAAGCTGTCAAGTCTGCTTA 10080
AGGGAAAGAAAATTTGGATTTTCTGGGCTCTGAATCGGCTTCAAAACTCCACTGGGAGCA 10140
CTGGTGGGCTCTGGCTGAGAGATGTTGAAACCGGGGCTTTTGAGAAGGAGTCTGGGC 10200
CAAGGTTTGGCTCAGCTTGCAGATGAAGACCTGGAGCTGTGACACCACAGCAC 10260
CTTCAAGGAGCTGGCAGAACAAATACCTGGCTGAGCTTCAACACTGTGCTGGCTT 10320
CTTCAGGGCAGCTGGCAGAACAAATACCTGGCTGAGCTTCAACACTGTGAGCAGGACTC 10380
GGTAAACAGGCTGAAATGAGGAAATGGGAGAACGCTTCAAGAGATCTGTCTTTC 10440
CAATGGGGGGGCAATTGGTCCCCAAAATTAAGGCTATTGGACATCTGGACACAGGAGCT 10500
CTATTTTGAGGATTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 10560
GAGCACATTTAGGGACCAAAGAGTGACTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 10620
GTCCTTGGGAAATCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 10680
GAATCTCAGGGCTCCAGGCTCTGGGCACTCACAGGCTCTAAATGGCTCTAAATCTCCAGC 10740
CTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 10800
ACTCTATCTGGCAGGCCGATGGCAGCCAGCTACAGGAAAGTGCACACCAGTACTCTGTAAAGC 10860
ATCATCATCTGGAGAGACTGAGGACTCAGCAGGACTCAGGACCTGGATGAGCTGCTT 10920
CTTCTGGCAGGCCGATGGCAGCCAGCTACAGGACCTGGATGAGCTGCTTCTCTCTCTCT 10980
GACTCTGAGATAACTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 11040
GTCCTTGGGAAATCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 11100
CATTCAACCCACTCTGGCTCAGGCTGAGGAGTGGCTCCACCAAGCAGGGTAGCTGTGGCC 11160
CAAATGTGCTATGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGG 11220
GGGAGCCAGGTGACATCAAAATACTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 11280
GGTACTATTTGCTGGCTGGCATGAGGTTCTCAAGGGCTCATCCATGATGTAAGGGAGA 11340
ATGACATTCTGGCTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG 11400
ACAGGGGCTCAAGGGGATCACAGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG 11460
AGAGTGGCTCTCTGGAGAGGGCTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGG 11520
AGGGCAACCCCTAAATCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 11580
GACTTTAGTGAATTATGAAACCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 11640
GTGGAAATTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 11700
TCAAGTATGTCAGCACCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 11760
GGTGGTTTACAGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCT 11820
CCCCCTGGTTAAATGAGTGAACCAACCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 11880
GAGATCTGACAAATACTGCCCATCTCCCTAGGGCTACTGGGATTGGAGAACAAAATACCCAC 11940
CCATTCTCCACATGGTATGGTAACTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 12000
AAATAGGACATCTCCATTAATAACAAAGCTTTTACTTTCTGGCTCTCTCTCTCTCTCTCT 12060
GATCTGGTCCCAGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGGCTGG 12120
GCCCTCTCTAGGGCAGGCCACCTGCCACCAACACACTCCTGGCTGTTTCTGGCTGGCTGG 12180
ACTCTCCACAGGGCAGGCCACCAACACACTCCTGGCTGTTTCTGGCTGGCTGGCTGG 12240
CTTCTGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGG 12300
GTTCTGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGGGGCTGG 12360
AAATGAGTTCTGGCTCCCTCTGGGGTTGAATTGTTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCTCT 12420
GTATTCTGGTTACTGTATCCCAGTGAACGGCAGGCCACAGGGAGATGCTCAATGATG 12480
ATGAAATGCTCT 12493

```

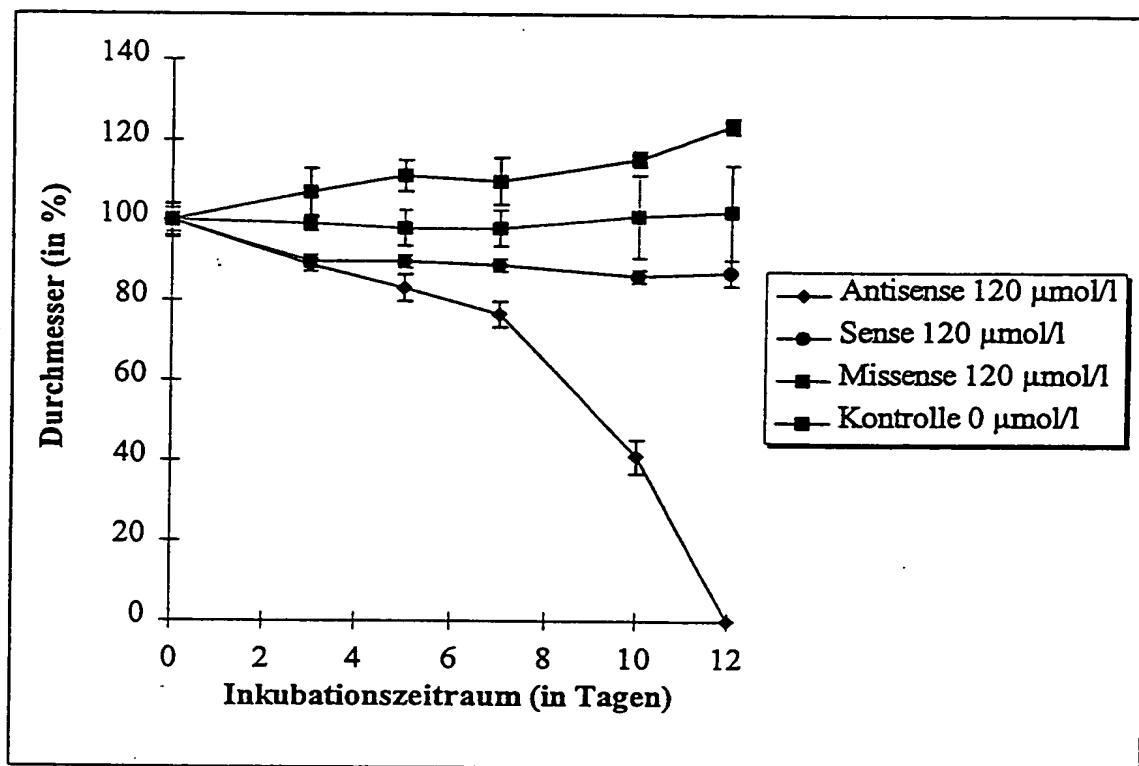
Figur 2

Struktur zucker- und phosphatmodifizierter Oligonukleotide



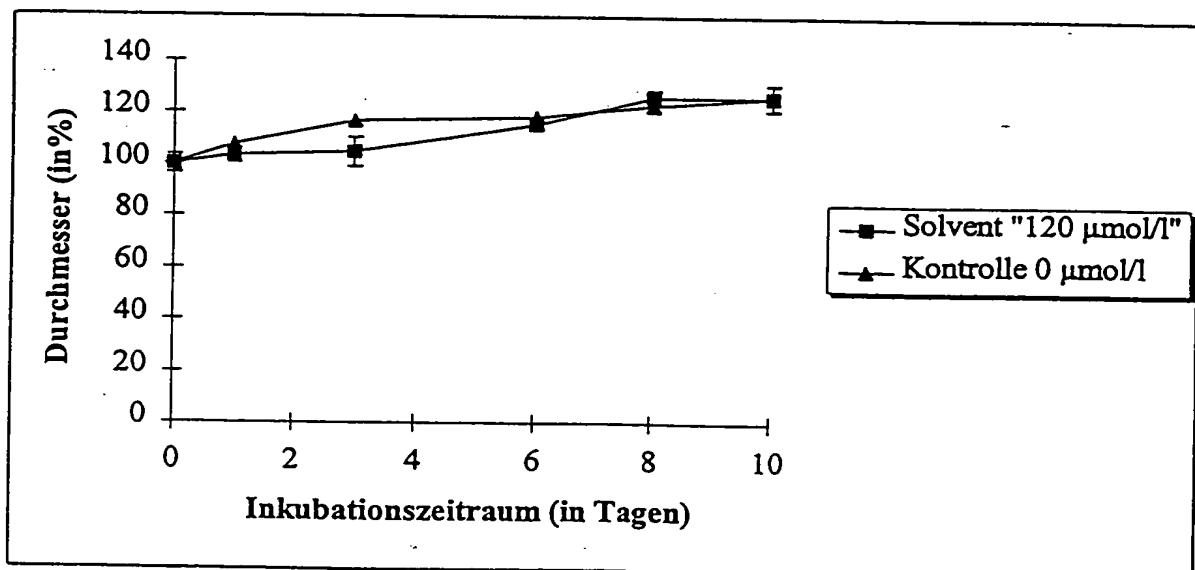
Figur 3

Einfluß von Oligonukleotiden auf RT4 Zellen



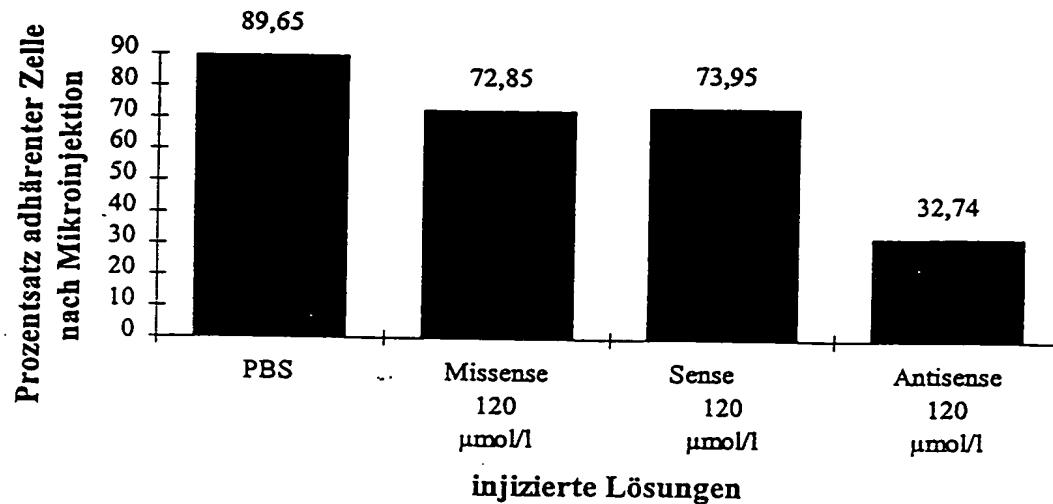
Figur 4

Einfluß des Lösungsmittels auf RT4 Zellen  
(Negativkontrolle)



Figur 5

Einfluß von Oligonukleotiden auf RT4 Zellen  
bei Mikroinjektion



Figur 6

Einfluß von Oligonukleotiden auf J82 Zellen

